



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

JULIANA RODRIGUES PINTO

**DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA CLÍNICA DE FORMULAÇÃO
TÓPICA PARA PELE COM DERMATOPOROSE EM PACIENTES SADIOS E
DIABÉTICOS**

*DEVELOPMENT AND EVALUATION OF THE CLINICAL EFFICACY OF A TOPICAL
FORMULATION FOR SKIN WITH DERMATOPOROSIS IN HEALTHY AND
DIABETIC PATIENTS*

Campinas
2024

JULIANA RODRIGUES PINTO

**DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA CLÍNICA DE FORMULAÇÃO
TÓPICA PARA PELE COM DERMATOPOROSE EM PACIENTES SADIOS E
DIABÉTICOS**

*DEVELOPMENT AND EVALUATION OF THE CLINICAL EFFICACY OF A
TOPICAL FORMULATION FOR SKIN WITH DERMATOPOROSIS IN HEALTHY
AND DIABETIC PATIENTS*

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de Mestra em Ciências, na Área de Fármacos, Medicamentos e Insumos para a Saúde.

Dissertation presented to the Faculty of Pharmaceutical Sciences of the State University of Campinas as part of the requirements for obtaining the title of Master in Sciences, in the area of Drugs, Medicines, and Health Supplies.

Orientadora: PROF^a DR^a GISLAINE RICCI LEONARDI

Coorientador: DR. SILAS ARANDAS MONTEIRO E SILVA

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA JULIANA RODRIGUES PINTO, ORIENTADA PELA PROF^a DR^a GISLAINE RICCI LEONARDI E COORIENTADA PELO DR. SILAS ARANDAS MONTEIRO E SILVA.

Campinas

2024

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Patrícia de Paula Ravaschio - CRB 8/6426

P658d Pinto, Juliana Rodrigues, 1984-
Desenvolvimento e avaliação da eficácia clínica de formulação tópica para pele com dermatoporose em pacientes saudáveis e diabéticos / Juliana Rodrigues Pinto. – Campinas, SP : [s.n.], 2024.

Orientador(es): Gislaine Ricci Leonardi.
Coorientador(es): Silas Arandas Monteiro e Silva.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Farmacêuticas.

1. Cosméticos. 2. Envelhecimento da pele. 3. Manifestações cutâneas. 4. Diabetes mellitus. 5. Ensaios clínicos. 6. Emolientes. 7. Umectantes. I. Leonardi, Gislaine Ricci, 1970-. II. Monteiro e Silva, Silas Arandas. III. Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Faculdade de Ciências Farmacêuticas. IV. Título.

Informações complementares

Título em outro idioma: Development and evaluation of the clinical efficacy of a topical formulation for skin with dermatoporosis in healthy and diabetic patients

Palavras-chave em inglês:

Cosmetics
Skin aging
Skin manifestations
Diabetes mellitus
Clinical trials
Emollients
Humectants

Área de concentração: Ciências Farmacêuticas: insumos farmacêuticos naturais, biotecnológicos e sintéticos

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Gislaine Ricci Leonardi [Orientador]
Daniela Florêncio Maluf
Fernanda Luisa Basei

Data de defesa: 04-12-2024

Programa de Pós-Graduação: Ciências Farmacêuticas

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-6387-7243>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/1416623383126835>



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Autora Juliana Rodrigues Pinto

Orientadora Prof^a Dr^a Gislaine Ricci Leonardi

Coorientador Dr. Silas Arandas Monteiro e Silva

Dissertação aprovada em 4 de dezembro de 2024

Comissão Examinadora

Prof^a Dr^a Gislaine Ricci Leonardi

Prof^a Dr^a Daniela Florêncio Maluf

Dr^a Fernanda Luisa Basei

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Farmacêuticas.

Campinas, 4 de dezembro de 2024.

DEDICATÓRIA

A minha mãe Eliana, ao meu marido Paulo e ao meu filho Pedro

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, pela presença constante.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Unicamp pela grandiosa oportunidade de aprimoramento científico e profissional.

À Prof^a Dr^a Gislaine Ricci Leonardi, por abrir as portas da universidade e do seu laboratório e por me acolher com tanto carinho e dedicação em seu grupo de pesquisa.

Ao meu amigo e coorientador Dr. Silas Arandas Monteiro e Silva por todo o incentivo, por ensinar tanto e por estar ao meu lado nesse desafio da pós graduação.

Ao meu diretor, Adriano Pinheiro, que permitiu e incentivou a realização dos ensaios clínicos dessa pesquisa nas dependências da empresa Kosmoscience Ciência e Tecnologia Cosmética

A empresa Focus Química que gentilmente cedeu a matéria-prima Phytosqualan usada no desenvolvimento dessa pesquisa.

A empresa Natura que gentilmente cedeu produtos cosméticos do seu portfólio para incentivar a participação dos participantes de pesquisa.

Ao meu marido Paulo Bizari por todo apoio e parceria e ao meu filho Pedro Bizari que se tornou o meu novo incentivador durante a realização do Mestrado.

A minha mãe, Eliana Rodrigues de Castro (“in memoriam”) e minha avó, Tereza de Oliveira Castro, por sempre me apoiarem nas minhas decisões e por tudo o que me proporcionaram na minha vida.

As minhas amigas e colegas de trabalho, Viviane Albarici, Gabriela Nogueira e Janayna Rampazo, pelo apoio e companheirismo no dia a dia.

E a todos que direta ou indiretamente colaboraram para a realização deste trabalho.

RESUMO

O aumento da expectativa de vida tem intensificado o interesse pelos cuidados com a pele senil, com foco não apenas no tratamento e prevenção de rugas e flacidez, mas também na promoção da qualidade de vida. Nesse contexto, a aplicação de produtos cosméticos que minimizem alterações morfológicas, preservando a integridade e a resistência cutânea, torna-se essencial. O envelhecimento cutâneo é um processo natural influenciado por fatores biológicos, como alterações hormonais e formação de radicais livres, além de estar associado a hábitos de vida e exposição solar desprotegida. A dermatoporose (DP) é uma síndrome de insuficiência e fragilidade cutânea crônica, que se intensifica após os 70 anos, caracterizada por atrofia cutânea, púrpura senil e pseudocicatrices; e em estágios mais avançados, podem surgir lacerações e hematomas dissecantes. O diabetes mellitus (DM), uma doença crônica comum em idosos, causa alterações cutâneas em pelo menos 30% dos pacientes. Embora não haja evidências claras de que os pacientes com diabetes sejam mais suscetíveis à DP, ambos os grupos apresentam redução das propriedades mecânicas da pele, o que pode levar a complicações graves. O objetivo deste estudo foi desenvolver e avaliar a eficácia clínica de uma formulação cosmética hidratante para prevenção e tratamento da dermatoporose em estágio I em participantes da pesquisa senis saudáveis ou com diabetes mellitus. Para atingir esse objetivo, foram realizados três ensaios clínicos ao longo do projeto, descritos em três capítulos dessa dissertação. O capítulo I apresenta os resultados obtidos no estudo clínico para a seleção do principal emoliente da formulação, que incluiu 80 participantes da pesquisa saudáveis divididos em 4 grupos, e avaliou a performance oclusiva de emolientes cosméticos em comparação ao petrolato. O capítulo II descreve os resultados obtidos no estudo clínico para seleção do sistema umectante, com 30 participantes da pesquisa saudáveis divididos em 3 grupos. O capítulo III detalha os procedimentos para o desenvolvimento e avaliação da estabilidade da formulação teste. O capítulo IV apresenta os resultados da avaliação da eficácia clínica da formulação teste, que incluiu 15 participantes da pesquisa com diabetes tipo I ou II e 15 participantes da pesquisa saudáveis; desses, 13 participantes apresentaram dermatoporose em estágio I. Em síntese, os dados dos ensaios clínicos guiaram a escolha do Triglicerídeo de ácido cáprico e caprílico (TACC) como principal emoliente da formulação, e a combinação do 1,3-propanediol a 15% + glicerol a 5% + butilenoglicol a 5% como o sistema umectante da formulação. A formulação teste demonstrou efeito significativo na melhora da hidratação, da eficiência da barreira cutânea e na redução da rugosidade da pele de participantes da pesquisa diabéticos e não diabéticos sem dermatoporose. Quando avaliada em participantes da pesquisa com dermatoporose em estágio I, a formulação foi mais eficaz em melhorar a função da barreira cutânea e a textura da pele em participantes da pesquisa diabéticos. O efeito da formulação teste foi equivalente ao produto referência de mercado (Umiditá® Al Creme) em todas as avaliações realizadas no ensaio clínico.

Palavras-chave: Cosméticos; Envelhecimento da pele; Manifestações cutânea, Diabetes Mellitus, Ensaios Clínicos; Emolientes; Umectantes.

ABSTRACT

The increasing life expectancy has heightened interest in the care of aging skin, focusing not only on the treatment and prevention of wrinkles and sagging but also on promoting quality of life. In this context, the use of cosmetic products that minimize morphological changes, preserving skin integrity and resilience, becomes essential. Skin aging is a natural process influenced by biological factors, such as hormonal changes and the formation of free radicals, in addition to being associated with lifestyle habits and unprotected sun exposure. Dermatoporosis (DP) is a syndrome of chronic skin insufficiency and fragility that intensifies after the age of 70, characterized by skin atrophy, senile purpura, and pseudoscars; in more advanced stages, lacerations and dissecting hematomas may occur. Diabetes mellitus (DM), a chronic disease common among the elderly, causes skin disorders in at least 30% of patients. Although there is no clear evidence that diabetics are more susceptible to DP, both groups exhibit reduced mechanical properties of the skin, which can lead to severe complications. The objective of this study was to develop and evaluate the clinical efficacy of a moisturizing cosmetic formulation for the prevention and treatment of stage I dermatoporosis in healthy elderly participants or those with diabetes mellitus. To achieve this goal, three clinical trials were conducted throughout the project, described in three chapters of this dissertation. Chapter I presents the results obtained from the clinical study for selecting the main emollient of the formulation, which included 80 healthy participants divided into four groups, and assessed the occlusive performance of cosmetic emollients compared to petrolatum. Chapter II describes the results obtained from the clinical study for selecting the humectant system, involving 30 healthy participants divided into three groups. Chapter III details the procedures for developing and evaluating the stability of the test formulation. Chapter IV presents the results of the clinical efficacy assessment of the test formulation, which included 15 research participants with type I or II diabetes and 15 healthy research participants; of these, 13 participants had stage I dermatoporosis. In summary, the data from the clinical trials guided the choice of Caprylic/Capric Triglyceride (TACC) as the main emollient of the formulation, and the combination of 15% 1,3-propanediol + 5% glycerol + 5% butylene glycol as the humectant system of the formulation. The test formulation demonstrated a significant effect in improving hydration, skin barrier efficiency, and reducing skin roughness in both diabetic and non-diabetic participants without dermatoporosis. When evaluated in participants with stage I dermatoporosis, the formulation was more effective in improving skin barrier function and texture in diabetic participants. The effect of the test formulation was equivalent to the market reference product (Umiditá® AI Cream) in all assessments conducted in the clinical trial.

Keywords: Cosmetics; Skin Aging; Skin manifestations; Diabetes Mellitus; Clinical Trials; Emollients; Humectants.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	15
2.1. Envelhecimento da pele	15
2.2. Dermatoporose.....	16
2.2.1. Marcadores morfológicos da dermatoporose	17
2.2.2. Mecanismos moleculares da dermatoporose	21
2.2.3. Tratamento e prevenção	22
2.3. Alterações cutâneas em pacientes com diabetes mellitus	23
2.4. O uso de produtos cosméticos anti-envelhecimento e hidratantes	24
2.5. Avaliação da eficácia de produtos cosméticos	25
2.5.1. Métodos instrumentais para medição de parâmetros cutâneos.....	26
2.5.2. Métodos de análise de imagem	27
3. OBJETIVOS	28
4. RESULTADOS	29
5. CAPÍTULO I: Ensaio clínico para seleção e avaliação da eficácia do emoliente principal da formulação.....	30
5.1. Casuística e métodos.....	30
5.1.1. Seleção dos emolientes cosméticos	30
5.1.2. Delineamento experimental	30
5.1.3. Critérios de inclusão	31
5.1.4. Critérios de não inclusão.....	31
5.1.5. Métricas e parâmetro avaliado	32
5.2. Resultados e discussão.....	32
5.2.1. Artigo 1 - Skin occlusive performance: sustainable alternatives for petrolatum in skincare formulations.....	32
5.2.2. Artigo 2 - Emollients from natural sources as alternatives to petrolatum in cosmetic formulations	43
5.3. Discussão.....	52
6. CAPÍTULO II: Ensaio clínico para avaliação da eficácia do sistema umectante da formulação.....	54
6.1. Casuística e métodos.....	54
6.1.1. Seleção dos umectantes cosméticos	54
6.1.2. Delineamento experimental	54
6.1.3. Critérios de inclusão	55

6.1.4. Critérios de não inclusão.....	55
6.1.5. Métricas e parâmetros avaliados	55
6.2. Resultados e discussão.....	56
6.2.1. Artigo 3 - Effects of 1,3-propanediol associated, or not, with butylene glycol and/or glycerol on skin hydration and skin barrier function	56
6.3. Discussão.....	73
7. CAPÍTULO III: Desenvolvimento e avaliação da estabilidade da formulação teste	74
7.1. Materiais e métodos	74
7.1.1. Composição e preparo da formulação teste.....	74
7.1.2. Estabilidade acelerada da formulação	75
7.1.3. Microscopia de luz polarizada	76
7.2. Resultados e discussão.....	76
7.2.1. Teste de estabilidade acelerada	76
7.2.2. Microscopia de luz polarizada	77
7.3. Conclusão	78
8. CAPÍTULO IV: Ensaio clínico para avaliação da eficácia da formulação teste	79
8.1. Casuística e métodos	79
8.1.1. Delineamento experimental	79
8.1.2. Critérios de inclusão	79
8.1.3. Critérios de não inclusão.....	80
8.1.4. Produto de referência.....	80
8.1.5. Esquema terapêutico	81
8.1.6. Métricas e parâmetros avaliados	81
8.2. Resultados e discussão.....	82
8.2.1. Artigo 4 - Effects of a moisturizing formulation on skin hydration, skin barrier function and skin roughness in diabetic patients	82
8.2.2. Artigo 5 - Significance of incorporating moisturizing formulations in the management of dermatoporosis among patients with diabetes mellitus	98
9. CONCLUSÃO GERAL	114
REFERÊNCIAS	116
ANEXOS.....	124
ANEXO I - Parecer consubstanciado do CEP - FCM - UNICAMP	124
ANEXO II - Dados demográficos dos participantes da pesquisa incluídos no ensaio clínico para seleção e avaliação da eficácia do emoliente principal da formulação	160
ANEXO III - Permissão para a reprodução do artigo 1 na íntegra	164
ANEXO IV - Dados demográficos dos participantes da pesquisa incluídos no ensaio clínico para avaliação da eficácia do sistema umectante da formulação	169

ANEXO V - Permissão para a reprodução do artigo 3 na íntegra	171
ANEXO VI - Dados demográficos dos participantes da pesquisa incluídos no ensaio clínico para avaliação da eficácia da formulação teste	176

1. INTRODUÇÃO

O aumento da expectativa de vida tem elevado a preocupação com os cuidados da pele senil. A preocupação vai além de tratar e prevenir alterações cutâneas decorrentes do envelhecimento, como o surgimento de rugas e flacidez, mas de proporcionar melhora na qualidade de vida.

Com a idade a pele se torna mais fina e menos resistente às forças mecânicas. Os primeiros sinais clínicos da fragilidade cutânea aparecem por volta dos 60 anos de idade, sendo mais evidentes entre os 70 e 90 anos (1).

Além das manifestações cutâneas comuns do envelhecimento, em alguns casos pode ocorrer o surgimento de púrpura senil, pseudocicatrices estreladas, atrofia cutânea, lacerações frequentes, retardo na cicatrização de feridas, e em casos mais graves pode haver a formação de hematomas dissecantes. A este conjunto de manifestações clínicas relacionadas à insuficiência e fragilidade cutânea foi dado o nome de dermatoporose (DP) (2).

A DP consiste em anormalidades no tecido estrutural, incluindo modificações da matriz extracelular (MEC), que perde o seu principal componente, o ácido hialurônico (HA), o que desestabiliza as estruturas intercelulares e compromete as fibras de colágeno e elastina, induzindo a perda da resistência mecânica da pele (2,3). A DP pode ser classificada em primária, quando ocorre devido ao envelhecimento cronológico e a exposição solar intensa e desprotegida, ou secundária, quando ocorre devido ao uso crônico e prolongado de corticosteróides tópicos ou sistêmicos (4). Os sinais clínicos da DP manifestam-se predominantemente em regiões fotoexpostas. Entre as alterações mais comuns estão a atrofia cutânea, púrpura senil, pseudocicatrices, e a ocorrência frequente de lacerações cutâneas (4,5). Em estágios mais avançados, podem surgir hematomas dissecantes, além de áreas de necrose cutânea, que podem levar a complicações potencialmente letais (4,5).

O tratamento de distúrbios dermatológicos em pacientes idosos deve considerar suas necessidades e limitações, além do fato de que esta população geralmente apresenta comorbidades que podem influenciar na escolha do tratamento.

O diabetes mellitus (DM) é uma das doenças crônicas mais comuns e que tem crescido mundialmente, especialmente devido a mudanças no estilo de vida que leva à redução da prática de atividades físicas e aumento da obesidade (6), e apesar de não estar diretamente relacionada ao envelhecimento, os idosos apresentam um aumento da predisposição a doenças crônicas não transmissíveis. No Brasil, dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) realizada em 2019 mostrou que 19,9% dos idosos entre 65 e 74 anos apresentam DM, e o percentual sobe para 21,1% naqueles acima de 75 anos (7).

Os distúrbios cutâneos são comuns em pacientes com DM. Cerca de 30% dos pacientes apresentam algum tipo de manifestação cutânea no curso da doença, que pode incluir infecções bacterianas ou fúngicas, excesso de ressecamento da pele (xerose), prurido e retardo na cicatrização de feridas (8). A DM também aumenta significativamente a reticulação e glicação não enzimática do colágeno na derme, e induz o acúmulo de produtos finais de glicosilação avançada, conhecidos como AGEs, o que resulta na perda de propriedades mecânicas da pele (9,10).

Não existem evidências de que pacientes com diabetes mellitus sejam mais suscetíveis ao surgimento e/ou agravamento dos sinais clínicos da dermatoporse. Entretanto, de acordo com a literatura, tanto os pacientes com diabetes, quanto aqueles com dermatoporse, apresentam redução das propriedades mecânicas da pele e retardo na cicatrização de feridas. Ambas condições podem levar a complicações muito mais graves, como a formação de hematomas dissecantes e úlceras que podem infeccionar e levar à amputação de membros (11,12).

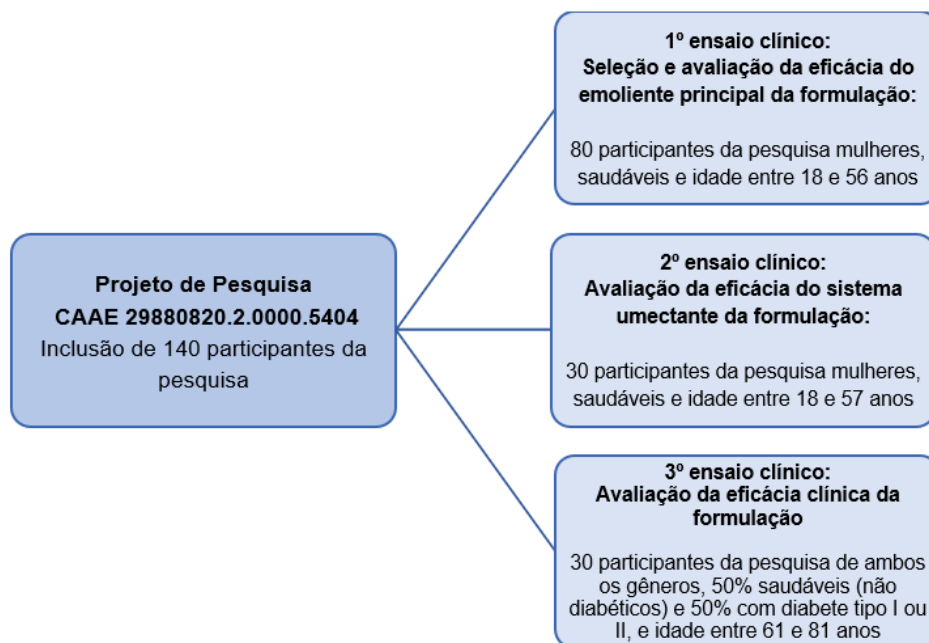
A DP em estágios avançados dificilmente será tratada com terapia dermocosmética. No entanto, o uso de produtos cosméticos adequados pode ajudar a prevenir e minimizar os sinais clínicos da dermatoporse em estágio I. Por isso, o diagnóstico precoce é fundamental para o tratamento da pele dermatoporótica.

Existem no mercado produtos cosméticos com alto poder de hidratação e de reparação de barreira cutânea, entretanto, a maioria destes produtos apresentam custo muito elevado o que dificulta o acesso da população mais carente, que geralmente é a que mais sofre com o agravamento da dermatoporse e de complicações cutâneas relacionadas ao diabetes.

Assim, este trabalho se justifica pela escassez de produtos cosméticos que apresentam boa performance hidratante e protetora de barreira cutânea, e que sejam economicamente acessíveis, e pela possível vulnerabilidade de pacientes com diabetes mellitus às manifestações clínicas relacionadas à dermatoporse.

O projeto de pesquisa sob número de CAAE 29880820.2.0000.5404 foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual de Campinas (CEP-CHS/Unicamp) segundo os pareceres número 4.018.746 (versão 2) e 4.988.643 (versão 5), apresentados no Anexo I, e possui Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) código RBR-7wqksdc.

O projeto de pesquisa foi dividido em três ensaios clínicos aberto, simples-cego, randomizado e controlado. No total, 140 participantes da pesquisa foram incluídos e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) antes da participação no estudo.



Os dados obtidos nos três ensaios clínicos conduzidos ao longo do projeto estão disponíveis no Repositório de Dados de Pesquisa da Unicamp (REDU):

1º ensaio clínico:

<https://redu.unicamp.br/dataset.xhtml?persistentId=doi:10.25824/redu/2DYVPJ>

2º ensaio clínico:

<https://redu.unicamp.br/dataset.xhtml?persistentId=doi:10.25824/redu/QTJRW3>

3º ensaio clínico:

<https://redu.unicamp.br/dataset.xhtml?persistentId=doi:10.25824/redu/SUH51G>

A presente dissertação está organizada em quatro capítulos. O Capítulo I apresenta os resultados do ensaio clínico destinado à seleção e avaliação do emoliente principal da formulação. O Capítulo II discute os resultados obtidos na avaliação da eficácia do sistema umectante da formulação, enquanto o Capítulo III aborda os procedimentos metodológicos relacionados à manipulação e ao estudo de estabilidade acelerada da formulação teste, incluindo os resultados dos ensaios de centrifugação, análise de pH, avaliação organoléptica e microscopia de luz polarizada. O Capítulo IV reporta os resultados da avaliação da eficácia clínica da formulação teste. Os dados desse ensaio clínico foram organizados em duas categorias de análise: (1) comparação entre participantes com diabetes e participantes saudáveis, ambos sem diagnóstico de dermatoporse; e (2) comparação entre participantes com diabetes e participantes saudáveis, ambos com diagnóstico de dermatoporse em estágio I.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Envelhecimento da pele

O envelhecimento cutâneo é um processo natural e inevitável, mas a forma como ele se manifesta pode variar de acordo com o estilo de vida, hábitos e cuidados pessoais. Esse fenômeno biológico resulta de uma série de fatores etiológicos e pode ser classificado em envelhecimento intrínseco e extrínseco, sendo este último também conhecido como fotoenvelhecimento, já que é intensificado pela exposição à radiação UV (13).

O envelhecimento intrínseco é um processo biológico que ocorre naturalmente com o passar do tempo. Ele é influenciado por alterações hormonais, como a diminuição gradual dos níveis de estrogênio e progesterona, especialmente durante a menopausa (14). Além disso, também resulta de danos endógenos cumulativos devido a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS) que são geradas durante o metabolismo celular oxidativo (15). Os principais sinais do envelhecimento intrínseco são o afinamento da pele, que compromete a função da barreira cutânea, ressecamento, aparecimento de rugas finas e aumento da sensibilidade térmica (16).

O envelhecimento extrínseco está muito relacionado ao estilo de vida e hábitos pessoais, a se desenvolve devido a vários fatores externos como: estresse físico e psicológico severo, consumo de álcool, tabagismo, má alimentação, poluição ambiental, e especialmente a exposição à radiação UV (17). O envelhecimento extrínseco ocorre a partir da interação de processos biológicos induzidos pela radiação UV, incluindo a produção de ROS, danos ao DNA, glicação, inflamação e outras respostas do sistema imunológico (18). Além dos sinais típicos do envelhecimento intrínseco, a pele fotoenvelhecida apresenta textura áspera, rugas profundas, palidez, manchas e perda de elasticidade (19).

O envelhecimento provoca mudanças significativas na pele, caracterizadas principalmente pela redução na espessura da epiderme e derme (20). O afinamento epidérmico resulta principalmente da redução da capacidade proliferativa dos queratinócitos e, conseqüentemente, da sua diferenciação em corneócitos (21). Essa diferenciação ocorre quando os queratinócitos migram da camada basal em direção à superfície da pele, passando pelas diferentes camadas da epiderme, e resulta na formação do estrato córneo, a camada mais externa da epiderme e que funciona como uma barreira protetora (21,22). A Figura 1 ilustra as diferenças na estrutura da pele jovem em comparação à pele envelhecida.

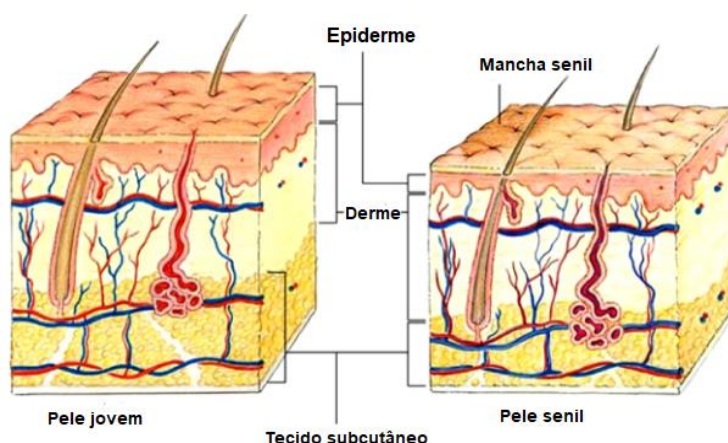


Figura 1. Diferenças na estrutura da pele jovem e da pele envelhecida. Imagem extraída de: FARAGE, MA. et al. Structural characteristics of the aging skin: a review. Cutaneous and ocular toxicology.2007; 26(4):343-357 (tradução da figura realizada pela própria autora).

O achatamento da junção dermo-epidérmica é uma das alterações mais marcantes da pele envelhecida, que ocorre devido a redução de papilas dérmicas e da interdigitação entre as camadas (23). A diminuição na interdigitação entre a derme e a epiderme compromete a resistência às forças de cisalhamento, além de reduzir o suprimento de nutrientes e oxigênio (19).

Os principais impactos do envelhecimento na derme estão associados a alterações no colágeno, que é o principal componente da matriz extracelular (MEC) e garante a estabilidade e resistência mecânica da pele (24). A MEC é sintetizada, organizada e mantida pelos fibroblastos dérmicos (20). Durante o processo de envelhecimento, a atividade proliferativa e metabólica dos fibroblastos diminui e suas funções são prejudicadas, levando à redução da síntese de proteínas estruturais como o colágeno e a elastina (25). Além da síntese prejudicada, a degradação do colágeno aumenta devido a ação das metaloproteinase de matriz (MMPs), especialmente a MMP-1, conhecida por collagenase (26). MMPs constituem um grupo de enzimas capazes de degradar todos os tipos de proteínas da MEC (27). A diminuição do colágeno na derme compromete a integridade estrutural e as propriedades mecânicas da pele, resultando em uma pele mais frágil e fina, e com capacidade reduzida de cicatrização de feridas (22,28).

2.2. Dermatoporose

Embora ainda pouco conhecido, o termo “dermatoporose” foi proposto por dermatologistas suíços em 2007 para descrever uma síndrome caracterizada pela fragilidade e insuficiência cutânea crônica que implica em alterações na integridade da pele (2).

Os primeiros sinais da dermatoporose podem surgir entre os 40 a 60 anos, mas é a partir dos 70 anos que as manifestações clínicas se tornam mais intensas (4).

Segundo Kaya e Saurat (12), a dermatoporose pode ser classificada etiologicamente em:

a) Primária: É a forma mais comum de dermatoporose e resulta do envelhecimento natural e da exposição prolongada e desprotegida ao sol.

b) Secundária: Este tipo ocorre devido ao uso crônico e prolongado de corticosteróides sistêmico ou tópico.

Embora existam poucos dados disponíveis sobre os genes associados à patogênese da DP, estudos indicam que a expressão de genes relacionados ao hialurosomo, como o receptor de superfície celular CD44, a hialuronato sintase 3 (HAS3), o fator de crescimento epidérmico ligado à heparina (HB-EGF) e o receptor HB-EGF (ErbB1), está alterada em pacientes com DP (29). Esses genes desempenham papéis fundamentais na homeostase cutânea, e suas alterações podem contribuir para os mecanismos moleculares subjacentes à doença (29). Quanto à prevalência, observa-se uma maior incidência de DP em mulheres idosas, conforme relatado em estudos prévios (30).

2.2.1. Marcadores morfológicos da dermatoporose

A DP é identificada por marcadores morfológicos como atrofia cutânea, púrpura senil e pseudocicatrices, e em estágios mais avançados, podem ocorrer complicações incluindo laceração da pele, atraso na cicatrização de feridas e hematomas dissecantes profundos (12).

Atrofia cutânea:

A atrofia cutânea é caracterizada por uma pele extremamente fina, transparente e com inúmeras rugas. Estudos de ultrassonografia mostram que a espessura da pele atrófica varia de 0,7 a 0,8 mm, enquanto a pele normal varia entre 1,4 a 1,5 mm. Além disso, histologicamente é possível observar o afinamento da derme e epiderme (2). A Figura 2 ilustra uma comparação visual, ultrassonográfica e histológica da pele atrófica e normal.

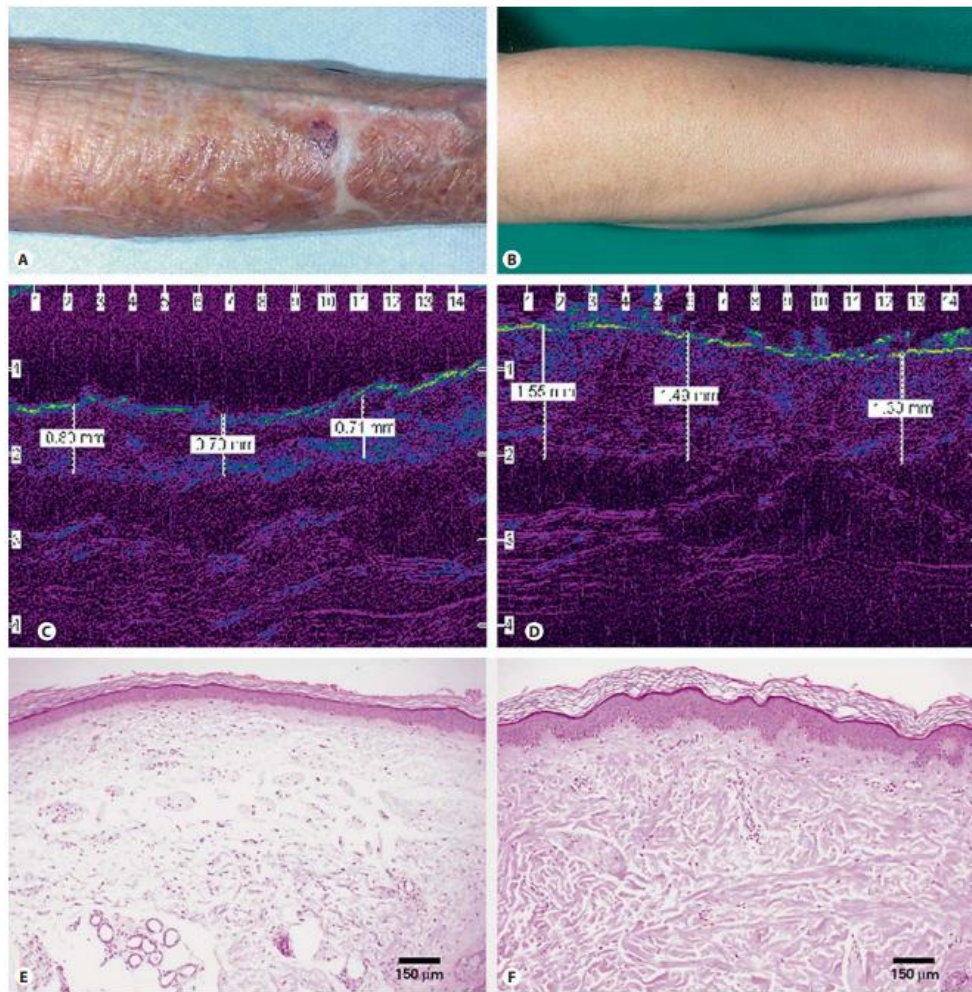


Figura 2. Lado esquerdo: (A) imagem fotográfica, (C) ultrassonográfica e (E) histológica da pele atrófica; Lado direito: (B) imagem fotográfica, (D) ultrassonográfica e (F) histológica da pele normal. Imagem extraída de: KAYA, G; SAURAT, JH. Dermatoporosis: A Chronic Cutaneous Insufficiency/Fragility Syndrome. Clinicopathological Features, Mechanisms, Prevention and Potential Treatments. *Dermatology*. 2007; 215(4):284-294.

Pseudocicatrices:

A pseudocicatriz é uma lesão esbranquiçada de formas variadas, resultante de uma laceração dérmica espontânea. Este marcador morfológico da DP se manifesta principalmente no dorso das mãos e antebraços, frequentemente em decorrência de traumas (2).

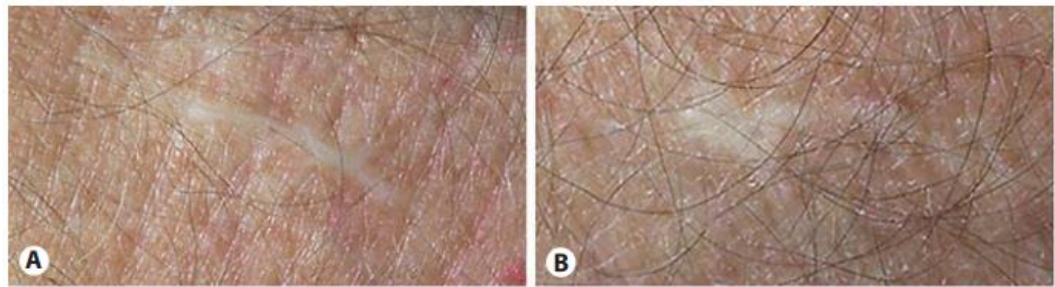


Figura 3. Características clínicas de pseudocicatizes do tipo linear (A) e estrelada (B). Imagem extraída KAYA, G; SAURAT, JH. Dermatoporosis: A Chronic Cutaneous Insufficiency/Fragility Syndrome. Clinicopathological Features, Mechanisms, Prevention and Potential Treatments. *Dermatology*. 2007; 215(4):284-294.

Púrpura sênil:

A púrpura sênil é caracterizada por áreas hemorrágicas com presença de erupções púrpuras, como petéquias ou equimoses, e que se localizam principalmente em áreas expostas como antebraços, pernas e dorso das mãos (31). A púrpura sênil é resultante de sangramentos dérmicos espontâneos associados a traumas (2).



Figura 4. Antebraço de um paciente com dermatoporose com presença de púrpura sênil (indicado pelas setas). KAYA, G; SAURAT, JH. Dermatoporosis: A Chronic Cutaneous Insufficiency/Fragility Syndrome. Clinicopathological Features, Mechanisms, Prevention and Potential Treatments. *Dermatology*. 2007; 215(4):284-294.

Lacerações

As lacerações estão entre as complicações da DP, e são caracterizadas por feridas superficiais e irregulares, semelhantes a rasgos, que podem ocorrer ao mínimo trauma devido a fragilidade cutânea (2).



Figura 5. Antebraço de um paciente com dermatoporose, apresentando laceração, característica dos estágios II e III da doença. Imagem extraída de: KAYA, G; SAURAT, JH. Dermatoporosis: A new concept in skin aging. *European Geriatric Medicine*. 2010; 1(4):216-219.

Hematoma dissecante profundo:

O hematoma dissecante é a complicação mais grave da DP (4). Ele ocorre devido a um sangramento maciço induzido por trauma, resultante da extrema fragilidade mecânica da pele envelhecida, afetando principalmente as extremidades inferiores de pacientes idosos com dermatoporose (4,32).



Figura 6. Antebraço de um paciente com hematoma dissecante profundo. Imagem extraída de: KAYA, G; et al. Deep dissecting hematoma: an emerging severe complication of dermatoporosis. *Archives of dermatology*. 2008; 144(10):1303-1308.

Kaya e Saurat (12,33) propuseram quatro estágios para descrever a gravidade da dermatoporose:

- **Estágio I:** Surgem os primeiros marcadores da dermatoporose como a atrofia cutânea, púrpura senil, pseudocicatrices e excoriações superficiais na pele.
- **Estágio IIa:** Além dos marcadores vistos no estágio I, ocorrem lacerações superficiais localizadas e pequenas (até 3 cm);
- **Estágio IIb:** São identificadas lacerações maiores (maiores que 3 cm).
- **Estágio IIIa:** Ocorrem hematomas superficiais.
- **Estágio IIIb:** Ocorrem hematomas dissecantes profundos sem necrose cutânea.

- **Estágio IV:** Aparecem grandes áreas de necrose cutânea com potenciais complicações letais, geralmente levando à amputação de membros.

2.2.2. Mecanismos moleculares da dermatoporse

2.2.2.1. Redução do ácido hialurônico (AH) e receptor CD44

O AH é um dos principais componentes da matriz extracelular (MEC) que é regulada pelos fibroblastos dérmicos (20). A redução da atividade proliferativa e metabólica dos fibroblastos acomete a síntese das proteínas estruturais e dos glicosaminoglicanos da MEC (25). O AH é um dos glicosaminoglicanos que ocupa o espaço entre as fibras de colágeno e elastina da MEC reduzindo a fricção e constituindo o componente viscoso da pele (2). A redução do AH compromete as propriedades viscoelásticas da pele, tornando-a mais suscetível a lacerações que podem evoluir para hematomas dissecantes (2).

O CD44 é o principal receptor de superfície celular do AH e sua supressão é reduzida em demasia na pele com DP (5). A combinação da redução do AH e da expressão do receptor CD44 leva a diminuição do número de queratinócitos (12). A proliferação dos queratinócitos é regulada pela interação do AH com os receptores transmembrana da plataforma CD44 dos queratinócitos (12). A diminuição da quantidade de queratinócitos compromete a homeostase cutânea em pacientes com DP, resultando na desregulação dos processos fisiológicos da pele (12).

2.2.2.2. Deficiência do Hialurossoma

O hialurossoma é um complexo de membrana composto por moléculas que participam do metabolismo do AH, incluindo a hialuronato-sintase (HAS-3), a variante CD44 específica para queratinócitos (CD44v3) e o receptor de crescimento epidérmico (EGFR), cuja expressão é reduzida na DP (5). Este complexo atua como uma fábrica de AH e tem a sua expressão diminuída em pacientes com DP (5).

2.2.2.3. Alterações na via Wnt/ β -catenina

A via de sinalização Wnt/ β -catenina desempenha um papel crucial no desenvolvimento da pele, na homeostase do tecido e em diversas doenças (34). Esta via é regulada positivamente pelo receptor CD44, que apresenta níveis reduzidos em pacientes com DP (33). A ativação sustentada da via Wnt/ β -catenina em fibroblastos dérmicos pode atuar como um precursor de fibrose dérmica (34).

2.2.2.4. Alteração na via p16Ink4a

A senescência celular é um dos principais mecanismos envolvidos no envelhecimento cutâneo (35). Na epiderme de pacientes com DP, observa-se um aumento de células positivas para a proteína p16INK4a, um marcador de senescência celular que também está relacionado a patologias associadas ao envelhecimento (33). Esse fenômeno pode ser explicado pelo desenvolvimento do fenótipo secretor associado à senescência (SASP) em células senescentes, caracterizado pela liberação de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e outros fatores solúveis (35). A presença desse fenótipo contribui para a inflamação crônica e a disfunção tecidual, exacerbando os efeitos degenerativos na pele afetada pela DP (35).

2.2.2.5. Sinalização de cálcio

A ativação do EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico) induz a ativação das vias da fosfoinositol 3-quinase e gera sinais de Ca^{2+} citosólicos que regulam a proliferação celular (36). Em pacientes com DP, observa-se uma redução na expressão do EGFR (5), o que pode resultar em uma diminuição na liberação de Ca^{2+} do retículo endoplasmático, o principal reservatório intracelular de Ca^{2+} (36). Esse comprometimento na sinalização do Ca^{2+} pode afetar processos celulares fundamentais, como a proliferação e diferenciação de queratinócitos, prejudicando a manutenção da homeostase epidérmica (36).

2.2.2.6. Alterações nas células tronco epidérmicas

A proteína Lrig1+ (leucine-rich repeats and immunoglobulin-like domains) é uma proteína de superfície celular que regula a homeostase epidérmica, inibindo a sinalização do fator de crescimento epidérmico (EGF) (37). Na pele saudável, as células Lrig1+ se agrupam na camada basal, onde a expressão de CD44 ocorre e a via de sinalização Wnt é ativada. Na pele envelhecida ou atrófica, as células Lrig1+ ficam distribuídas por toda a camada basal, sem formar aglomerados, e a expressão de CD44 diminui (37). Essa desregulação do CD44 contribuiu para a perda da sinalização da via Wnt e afeta a distribuição das células-tronco Lrig1+, o faz parte do envelhecimento da pele e da senescência cutânea (37).

2.2.3. Tratamento e prevenção

A dermatoporse é mais comum em áreas expostas ao sol, o que torna o uso de protetor solar e a exposição limitada ao sol medidas importantes de prevenção.

Ainda não existe um tratamento padrão “ouro” para a dermatoporse. No entanto, por ser uma síndrome cutânea que afeta principalmente os idosos, é essencial adotar tratamentos que sejam de fácil aplicação e bem tolerados pela pele envelhecida, evitando desconforto e eventos adversos. O objetivo do tratamento é reverter os mecanismos

moleculares responsáveis pela síndrome, como, por exemplo, aumentar os níveis de ácido hialurônico (AH) na derme, reduzir os mecanismos de degradação das proteínas estruturais (colágeno e a elastina), e minimizar a gravidade dos sinais morfológicos da dermatoporose.

O tratamento tópico com fragmentos de ácido hialurônico (AH) de tamanho médio (50.000 - 400.00 Da) proporcionou melhora da atrofia cutânea, tanto em decorrência do envelhecimento quanto do uso prolongado de corticosteróides orais, e restaurou a espessura normal da pele logo após um mês de tratamento (38).

Os retinóides, como retinol, retinaldeído e ácido retinóico, derivados da Vitamina A, são amplamente utilizados em produtos cosméticos anti-envelhecimento e no tratamento da acne, psoríase e outras condições dermatológicas (39). O uso combinado do retinaldeído e fragmentos de AH de tamanho médio apresenta efeito sinérgico na indução da expressão do CD44 na epiderme e aumenta o conteúdo de AH na derme e epiderme (33).

O ácido L-ascórbico, conhecido como vitamina C, é eficaz na redução das espécies reativas de oxigênio (ROS), que contribuem na inflamação e envelhecimento da pele. Além disso, desempenha funções essenciais na fisiologia celular e na preservação de biomoléculas importantes (40). A vitamina C tem se mostrado promissora no tratamento da dermatoporose. Um estudo duplo-cego, randomizado, mostrou que a aplicação tópica de vitamina C a 5% duas vezes ao dia, resultou na melhora clínica da púrpura senil (41).

2.3. Alterações cutâneas em pacientes com diabetes mellitus

A diabetes mellitus (DM) é caracterizada por hiperglicemia, que resulta de uma deficiência na produção de insulina pelas células β -pancreáticas (Tipo I) ou de resistência à insulina acompanhada por uma redução relativa na secreção desse hormônio (Tipo II) (42). A DM tipo II é comumente observada em pessoas idosas, com sobrepeso e sedentárias (43).

Os distúrbios cutâneos são comuns em pacientes com diabetes, afetando cerca de 30% dessa população. Essas manifestações podem estar associadas às alterações funcionais e danos celulares provocados pela DM, ou podem resultar de infecções ou reações aos tratamentos do diabetes (44).

A hiperglicemia crônica leva a glicação de proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos, contribuindo para a formação dos Produtos Finais de Glicação Avançada (AGEs) (43). O acúmulo de AGEs provoca diversas alterações na pele de pacientes com diabetes, incluindo xerose, retardo na cicatrização de feridas e aumento na susceptibilidade a infecções (45). Os AGEs também contribuem para o aumento da rigidez da pele, reduzindo a flexibilidade e a solubilidade das fibras de colágeno (46). Além disso, os AGEs estão envolvidos no desenvolvimento de fibrose, no envelhecimento da pele e na imunossupressão associada ao diabetes (46).

A xerose é uma das manifestações cutâneas mais comuns da DM. Aproximadamente 25% dos pacientes com DM tipo II apresentam xerose acompanhada de prurido (45). Essa condição é caracterizada pelo ressecamento excessivo da pele, com sinais clínicos como descamação, aspereza, vermelhidão e fissuras (47).

Os pacientes com DM, assim como aqueles com dermatoporose, podem apresentar comprometimento da homeostase da epiderme. A significativa influência da insulina na proliferação, migração e diferenciação de queratinócitos sugere que os fenótipos alterados dessas células em diabéticos desempenham um papel crucial na cicatrização tardia de feridas (48).

2.4. O uso de produtos cosméticos anti-envelhecimento e hidratantes

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), até 2050 a população mundial com 60 anos ou mais deverá dobrar, alcançando o número de 2,1 bilhões de pessoas (49). Com o aumento da expectativa de vida, o envelhecimento da pele se torna uma preocupação crescente, que vai muito além da busca por uma aparência saudável, mas de promover qualidade de vida e autoestima.

O uso de produtos cosméticos anti-envelhecimento constitui uma estratégia para a prevenção e combate dos sinais do envelhecimento cutâneo. Esses produtos são formulados principalmente para promover a proteção da pele contra agressões ambientais, neutralizar radicais livres intracelulares, reparar e nutrir as células da pele, além de buscar reverter o processo de degradação do colágeno na derme (50,51).

Existem muitos ativos cosméticos capazes de atenuar ou reverter algumas características do processo de envelhecimento cutâneo. Atualmente, muitos cosméticos para o rejuvenescimento da pele são formulados com ativos cosméticos como o ácido hialurônico (AH) que promove a melhora da hidratação e viscoelasticidade, prevenindo ferimentos por lacerações e traumas na pele, além de reduzir a atrofia cutânea pela sua ação na proliferação de queratinócitos (52); os retinóides e retinaldeído que inibem a degradação do colágeno através da inibição da collagenase e expressão de MMP e promove a proliferação de queratinócitos (39); os antioxidantes, como o ácido ascórbico (vitamina C), que reduz as espécies reativas de oxigênio (ROS), atua como cofator para a síntese de colágeno e elastina, aumenta a diferenciação epidérmica e pode atuar como um despigmentante devido a sua ação inibitória da tirosinase (53); e a niacinamida, derivada da vitamina B3, apresenta propriedades anti inflamatórias e pode atenuar a produção de biomarcadores inflamatórios e relacionados à senescência (52). Além disso, ela eleva os níveis de ceramida e ácidos graxos livres no estrato córneo, ajudando a reduzir a perda de água transepidermal, e melhorando assim a função da barreira cutânea (52).

O uso de produtos cosméticos para preservar a hidratação e a saúde da pele é fundamental durante o processo de envelhecimento. Os emolientes e umectantes são ingredientes amplamente reconhecidos por suas propriedades hidratantes na pele. Os emolientes, compostos por óleos e lipídios, agem na pele promovendo uma oclusão parcial que hidrata e melhora a aparência do estrato córneo, tornando-o mais macio, flexível e maleável (54). O tipo de emoliente utilizado em uma formulação é crucial para sua lubrificação e "deslizamento sobre a pele", influenciando diretamente a percepção do consumidor sobre a suavidade da pele (54). Os umectantes são ingredientes capazes de aumentar o conteúdo hídrico da pele, facilitando a absorção de água da derme para a epiderme. Esses compostos possuem múltiplos grupos hidrofílicos, como as hidroxilas, cujas propriedades higroscópicas permitem a atração e retenção de moléculas de água (55). Cosméticos hidratantes que contêm emolientes e umectantes são eficazes em fortalecer e reparar a barreira cutânea, aumentar o nível de água no estrato córneo, reduzir a perda de água transepidermal (TEWL), manter a integridade e a aparência da pele (56).

A aplicação de produtos cosméticos hidratantes é amplamente recomendada para aliviar os sintomas de condições dermatológicas, como dermatite atópica, psoríase, xerose e prurido associado ao diabetes. Isso se deve ao fato de que o uso de corticosteróides tópicos deve ser cuidadosamente monitorado em pacientes com essas condições, devido ao risco potencial de efeitos adversos, tanto dermatológicos quanto sistêmicos (57).

2.5. Avaliação da eficácia de produtos cosméticos

A avaliação da eficácia e segurança de produtos cosméticos é uma etapa fundamental no processo de desenvolvimento do produto. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) estabelece que na realização do registro de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, o fabricante deve possuir dados comprobatórios que atestem a segurança e eficácia de acordo com finalidade proposta para o produto (58).

Os ensaios de segurança de produtos cosméticos são baseados no Guia de Segurança de Produtos Cosméticos da ANVISA (59). Para os ensaios de eficácia clínica, a ANVISA não estabelece metodologias, entretanto, é fundamental que tais metodologias tenham embasamento científico.

Desde 1995, o Grupo Europeu de Especialistas em Medição da Eficácia de Cosméticos e Outros Produtos Tópicos (EEMCO) publica diretrizes técnicas que orientam a comprovação da eficácia de produtos cosméticos utilizando diversas metodologias instrumentais (60).

O número e tipo de métodos biofísicos não invasivos capazes de medir uma ampla variedade de parâmetros da pele têm crescido consideravelmente nas últimas décadas (61). Conforme o objetivo do estudo e as alegações/*claims* que se pretende comprovar com o uso

do produto, diversas técnicas podem ser aplicadas. Entre elas, os métodos instrumentais e de análise de imagem são os preferidos, pois fornecem dados objetivos e, no caso das imagens, também fornecem informações visuais.

2.5.1. Métodos instrumentais para medição de parâmetros cutâneos

Os métodos instrumentais são baseados no uso de dispositivos não invasivos capazes de medir objetivamente uma variedade de parâmetros da pele como, a hidratação do estrato córneo, função da barreira cutânea, propriedades mecânicas, pH, cor, brilho, oleosidade, entre outros (62). Os ensaios clínicos que empregam esses métodos devem ser realizados por especialistas treinados e sob condições técnicas e ambientais controladas (62).

Dentre estes métodos, a medição de hidratação da pele se destaca, tendo recebido atenção significativa nos últimos anos devido a sua importância em várias características físicas da pele, como função de barreira, penetração de fármacos, propriedades mecânicas, descamação e aparência visual (63). Corneometer® (Courage & Khazaka electronic) e Skicon-200® (IBS Ltd.) são exemplos de dispositivos usados para avaliar o nível de hidratação do estrato córneo através de medidas de capacitância e condutância, respectivamente (64). Estes dispositivos fornecem valores em unidades arbitrárias que são linearmente correlacionados com o estado de hidratação da pele, e as medidas são afetadas pela de sais e íons na pele.

Outros parâmetros muito avaliados em produtos skincare e para o rejuvenescimento da pele são: a perda de água transepidermal (TEWL) e as propriedades mecânicas da pele.

A TEWL corresponde a densidade do fluxo de água que é perdida de dentro para fora da pele por difusão, e é medida em gramas por metro quadrado por hora (g/h/m^2) (65). Este é um parâmetro muito usado para avaliar a integridade da barreira da pele (66). O Tewameter® (Courage & Khazaka electronic) e o VapoMeter® (Delfin Technologies) são exemplos de dispositivos disponíveis comercialmente para realizar este tipo de medição (63).

Os sistemas disponíveis para avaliar as propriedades mecânicas de pele são baseados na imposição de uma carga variável, vertical (positiva ou negativa), horizontal ou linear, na superfície de medição (67). Através desta medição é possível avaliar parâmetros como rigidez, firmeza, elasticidade, extensibilidade, entre outros (67). Dentre os dispositivos disponíveis comercialmente para este tipo de medição estão o Cutometer® (Courage & Khazaka electronic) e o DermaLab® (Cortex Technology).

Técnicas ópticas como a espectroscopia no infravermelho próximo (NIR), a espectroscopia Raman confocal (CRS) e a tomografia de coerência óptica (OCT), também estão sendo empregadas para avaliar alguns parâmetros da pele, especialmente a hidratação (68).

2.5.2. Métodos de análise de imagem

Fotografias digitais de alta resolução estão sendo cada vez mais utilizadas para avaliar a eficácia de produtos cosméticos e dermatológicos. Diversas fontes de luz, como luz branca, polarizada e ultravioleta podem ser usadas na captura de imagens da pele, e o uso de softwares de análise especializados permite transformar essas imagens em dados objetivos (69). As principais vantagens da análise de imagens digitais incluem alta sensibilidade, confiabilidade e capacidade de gerar dados contínuos, além de detectar diferenças sutis entre indivíduos ou da condição da pele antes e depois de um tratamento cosmético (70).

O Visia ® (CANFIELD Imaging Systems) é um exemplo de dispositivo de análise de imagem muito utilizado na dermatologia e cosmetologia, e que através de fontes de luz incandescente padrão, ultravioleta e polarizada, gera uma série de imagens de alta resolução em segundos e avalia rapidamente parâmetros gerais da pele, como manchas, rugas, textura, poro, mancha UV, mancha marrom, área vermelha e porfirina (71).

Outro dispositivo bastante usado na avaliação da pele é o Visioscan® (Courage & Khazaka electronic), que utiliza a luz ultravioleta A (UVA) para iluminar a pele e captar a luz refletida da superfície (61). As imagens geradas podem ser analisadas diretamente pelo software do dispositivo ou exportadas e analisadas em softwares especializados, permitindo a obtenção de dados sobre a rugosidade e textura da pele.

A ultrassonografia de alta frequência (HFUS) também é uma técnica de análise de imagem não invasiva que tem mostrado grande potencial para a avaliação e caracterização de alterações cutâneas em profundidade, especialmente aquelas relacionadas ao envelhecimento. Essa tecnologia tem contribuído para o avanço da ciência cosmética e dermatológica (72).

3. OBJETIVOS

O principal objetivo deste estudo foi desenvolver uma formulação cosmética hidratante composta majoritariamente por emolientes e umectantes de origem natural, economicamente acessível, com foco na prevenção e no tratamento da dermatoporose em estágio I, e avaliar clinicamente os efeitos dessa formulação em participantes da pesquisa senis saudáveis ou com diabetes mellitus tipo I e II.

Como objetivos específicos podemos destacar:

- Selecionar um emoliente com performance oclusiva comparável ao petrolato através da metodologia instrumental de determinação da perda de água transepidermica (TEWL).
- Selecionar o sistema umectante da formulação através das metodologias instrumentais de mensuração do conteúdo aquoso do estrato córneo e da determinação da perda de água transepidermica (TEWL).
- Avaliar a eficácia clínica da formulação cosmética em proporcionar aumento da hidratação, melhoria da eficiência da barreira cutânea e redução da rugosidade da pele.
- Comparar a performance da formulação cosmética no tratamento da pele de participantes da pesquisa diabéticos em relação aos participantes da pesquisa saudáveis (não-diabéticos).
- Comparar a performance da formulação cosmética em relação ao produto de referência (Umiditá® AI Creme).

4. RESULTADOS

A presente dissertação resultou na elaboração de cinco artigos, dos quais dois já publicados em periódicos científicos e três estão em processo de submissão.

O Artigo 1, publicado no periódico *Journal of Cosmetic Dermatology*, Volume 21, em 2022, apresenta os resultados da avaliação da performance oclusiva de óleos vegetais em comparação ao petrolato. O Artigo 2, atualmente em processo de submissão, discute os resultados da avaliação da performance oclusiva dos emolientes Triglicerídeo de ácido cáprico e caprílico e Dodecano. Ambos os artigos estão incluídos no Capítulo I.

O Artigo 3, publicado no periódico *Journal of Cosmetic Science*, Volume 46, em 2024, apresenta os resultados da avaliação da eficácia do sistema umectante na hidratação da pele e na função da barreira cutânea, e encontra-se no Capítulo II.

O Artigo 4, que está em processo de submissão, apresenta os resultados da avaliação da eficácia clínica da formulação teste em comparação ao produto de referência, na melhoria da hidratação e da função da barreira cutânea, assim como na redução da rugosidade da pele em participantes da pesquisa diabéticos em relação aos participantes saudáveis, ambos sem diagnóstico de dermatoporse. O Artigo 5 descreve os resultados do mesmo ensaio clínico, porém, comparando os dados obtidos para os participantes diabéticos com dermatoporse em relação aos participantes saudáveis com dermatoporse. Esses artigos estão apresentados no Capítulo IV.

5. CAPÍTULO I: Ensaio clínico para seleção e avaliação da eficácia do emoliente principal da formulação

5.1. Casuística e métodos

5.1.1. Seleção dos emolientes cosméticos

Os emolientes foram selecionados a partir de uma pesquisa de rotulagem de formulação. Foram selecionados os dez emolientes mais encontrados em formulação de loção e creme corporal de companhias cosméticas brasileiras. Os emolientes selecionados foram:

Caprylic/Capric Triglyceride (triglicerídeo de ácido cáprico e caprílico), Dicaprylyl Carbonate (Carbonato de dicaprilil), Dodecane (Dodecano), Isopropyl Palmitate (Palmitato de isopropila), *Canola Oil* (óleo de canola), *Prunus Amygdalus Dulcis Oil* (óleo de amêndoa doce), *Carya Illinoensis Seed Oil* (óleo de semente de noz pecan), *Lecithin* (lecitina de soja), *Helianthus Annuus Seed Oil* (óleo de semente de girassol), e *Ricinus Communis Seed Oil* (óleo de rícino).

O petrolato (vaselina sólida) foi escolhido como o controle positivo devido ao seu alto poder oclusivo com capacidade de reduzir a TEWL em 50% a 99% (73;74).

O petrolato, um hidrocarboneto amplamente utilizado como emoliente e veículo em produtos cosméticos e de higiene pessoal desde o início do século XX, é obtido a partir de diversas etapas de refino e purificação do petróleo (75;76). Esse processo, entretanto, apresenta impacto ambiental significativo, levantando preocupações quanto à sua sustentabilidade.

O aumento do conhecimento sobre os efeitos negativos que materiais sintéticos podem causar à saúde humana e ao meio ambiente tem impulsionado a busca por alternativas mais naturais e sustentáveis (77). Nesse contexto, o uso de matérias-primas renováveis de origem vegetal tem se consolidado como uma tendência forte na indústria de cuidados com a pele (77)

Este estudo teve como objetivo selecionar um emoliente de origem natural com propriedades oclusivas comparáveis às do petrolato, visando sua inserção como o emoliente principal da formulação teste.

5.1.2. Delineamento experimental

Foi realizado um estudo clínico aberto, randomizado e controlado com participantes da pesquisa saudáveis do sexo feminino, todos os fototipos, com idade entre 18

e 60 anos. O Anexo II apresenta os dados (iniciais, idade e fototipo) dos participantes da pesquisa incluídos no estudo. Os 80 participantes da pesquisa incluídos no estudo foram divididos aleatoriamente em quatro grupos, nos quais foram avaliados entre dois e três emolientes, além da vaselina sólida e da área controle (sem aplicação de produtos), conforme:

Grupo A: duas áreas tratadas com os emolientes Carbonato de dicaprilil e óleo de canola, uma área tratada com vaselina sólida e uma área não tratada (controle).

Grupo B: três áreas tratadas com os emolientes triglicerídeo de ácido cáprico e caprílico (TACC), Dodecano e óleo de amêndoa doce, uma área tratada com vaselina sólida e uma área não tratada (controle).

Grupo C: duas áreas tratadas com os emolientes lecitina de soja e óleo de rícino, uma área tratada com vaselina sólida e uma área não tratada (controle).

Grupo D: três áreas tratadas com os emolientes óleo de semente de noz pecan, óleo de semente de girassol e Palmitato de isopropila, uma área tratada com vaselina sólida e uma área não tratada (controle).

A Figura 7 ilustra as áreas demarcadas nos antebraços dos participantes da pesquisa para a realização das medições e aplicação dos emolientes. O antebraço foi subdividido em quatro ou cinco regiões, das quais duas ou três receberam a aplicação de emolientes, uma recebeu a aplicação do controle positivo (petrolato) e a outra permaneceu sem a aplicação de qualquer produto (controle).

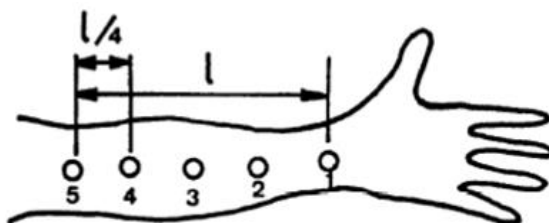


Figura 7. Ilustração das áreas demarcadas no antebraço dos participantes da pesquisa.

5.1.3. Critérios de inclusão

Mulheres, com idade entre 18 e 60 anos, todos os fototipos, com pele normal a seca e íntegra na região do estudo, concordância em aderir aos procedimentos e exigências do estudo informados pelo pesquisador durante a explicação do TCLE, anuir a participação com a assinatura do TCLE.

5.1.4. Critérios de não inclusão

Antecedentes de reações alérgicas, irritação ou sensações de desconforto intensas a produtos de uso tópico: cosméticos ou medicamentos; marcas cutâneas na área

experimental que interfiram na avaliação de possíveis reações cutâneas (distúrbios da pigmentação, má-formações vasculares, cicatrizes, aumento de pilosidade, sardas e verrugas em grande quantidade, queimaduras solares); presença de dermatoses ativas (local ou disseminada) que possam interferir nos resultados do estudo; uso de anti-inflamatórios não hormonais, corticóides, anti-histamínicos, fotossensibilizante ou imunossupressores até 2 semanas antes do estudo; exposição solar intensa ou a sessão de bronzeamento até 15 dias antes da avaliação inicial; tratamento estético ou dermatológico corporal até 4 semanas antes do estudo; tratamentos hormonais não estáveis nos últimos 3 meses; tratamento com vitamina A ácida e/ou seus derivados até 1 mês antes do estudo; pessoas diretamente envolvidas na realização do estudo e seus familiares; estar participando de outro estudo.

5.1.5. Métricas e parâmetro avaliado

O efeito oclusivo da pele foi avaliado através de medidas de perda de água transepidérmica (TEWL). As medidas foram realizadas antes de aplicar os emolientes (basal), após 15 minutos, 2 e 6 horas da aplicação.

Antes de realizar as medições, os participantes da pesquisa permaneceram em ambiente com temperatura de 18 a 22°C e umidade relativa de 45 a 55 % durante 30 minutos para aclimação (78). As condições ambientais foram mantidas constantes durante todo o período de realização do estudo no laboratório

Para a realização das medidas de TEWL e aplicação padronizada dos produtos foram demarcados retângulos medindo 2,5 x 4,0 cm² no antebraço volar dos participantes da pesquisa.

O dispositivo Tewameter® TM300 (Courage & Khazaka Electronic GmbH, Alemanha) foi utilizado para medir a TEWL. A densidade de fluxo de água que se difunde da derme e epiderme através do estrato córneo para a superfície da pele é medida em g/h/m² de acordo com a lei de Fick (79). O valor médio de duas medições obtidas foi utilizado nos cálculos.

5.2. Resultados e discussão

Os resultados obtidos no ensaio clínico para seleção e avaliação da eficácia do emoliente principal da formulação foram reportados em dois artigos.

5.2.1. Artigo 1 - Skin occlusive performance: sustainable alternatives for petrolatum in skincare formulations

O artigo foi publicado no periódico Journal of Cosmetic Dermatology, Volume 21, em 2022 e cuja permissão para reprodução na íntegra neste relatório encontra-se no Anexo III.

Skin occlusive performance: sustainable alternatives for petrolatum in skincare formulations

Juliana Rodrigues Pinto¹, Silas Arandas Monteiro e Silva PhD¹, Valéria de Souza Santos Holsback¹, Gislaine Ricci Leonardi PhD¹

¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Campinas (Unicamp), Campinas, Brazil.

Abstract

Background: The emollients are important ingredients used in skincare formulations that can act as moisturizing agents through their occlusive potential, preventing skin water loss. Consumer interest in natural and sustainable products has grown considerably in the last few years, requiring efforts from the cosmetic industry to design products with raw materials of natural, organic and sustainable origin. Thus, it is essential to improve the knowledge about the behavior of cosmetic raw materials that can be used as sustainable alternatives to synthetic ingredients.

Aim: This work aimed to evaluate the occlusive performance of different vegetable oils used as emollients in skincare cosmetics, through comparative analysis with petrolatum, a synthetic emollient with a high occlusive skin potential.

Method: The study included 80 healthy female adult volunteers. TEWL measurements were performed before and after 15 minutes, 2 and 6 hours of emollients application on the forearms of the research participants. All research participants provided written informed consent.

Results: The results obtained showed that the vegetable oils were effective in providing an occlusive effect on the skin. When compared to the petrolatum, the vegetable oils did not provide a high immediate skin occlusion effect. However, most of them showed a skin occlusion performance comparable to petrolatum throughout the 6-hour time course.

Conclusion: Vegetable oils can be used as a sustainable alternative to synthetic emollients and they are promising in replacing petrolatum in skincare formulations with respect to the occlusion effect of the skin. The vegetable oils did not provide a high immediate skin occlusion effect (15 minutes post-application) as the petrolatum, which is known to have increased occlusion properties. However, most of them showed a skin occlusion performance comparable to petrolatum throughout the 6-hour time course.

Keywords: skin occlusion, skin care, emollient, vegetable oils, petrolatum, TEWL

Introduction

The skin is responsible for protecting the organism from external aggressions, acting as a mechanical, water, chemical, thermal, radiation, immunological and microorganism barrier¹ and the hydration is essential to maintain the integrity and the efficiency of this barrier.

The use of topical moisturizing products is a great ally in maintaining the function of the skin barrier. The application of moisturizer products is capable to provide alterations in the stratum corneum, as well as in deeper layers of the skin. The chemical and physical characteristics of each ingredient make the formulation able to determine the performance of the final product.²

Emollients usually represent the largest non-water fraction of the skin care emulsions.³ They can act as an impermeable skin barrier, decreasing the transepidermal water loss (TEWL), improving the skin hydration and the efficiency of cutaneous barrier. However, not all emollients are the same, and the way that these ingredients act on the skin barrier represent an important distinguishing factor.⁴

The most popular emollient used in cosmetic and personal hygiene products is the petrolatum. Petrolatum is known as solid petroleum jelly, mineral oil or paraffin, and is the main hydrocarbon-based emollient, derived from a series of stages of refining and purification of the oil.^{5,6} Petrolatum has a high occlusive skin performance, however, due to its synthetic origin, petrolatum has been replaced by the cosmetic industries by plant-derived and sustainable alternatives, such as vegetable oils.

The increasing debate on sustainability and concern about the negative effects that synthetic materials cause on health and the environment, has pressured the cosmetic industry to design and launch sustainable skincare products that meet the expectations of consumers who are interested in safe and effective cosmetic products, as long as they are eco-friendly.^{7,8}

There are many different types of emollients which show an important skin occlusion effect, that can be used as a substitute of petrolatum in topical skincare formulations. The aim of this clinical study was to assess the skin occlusive performance of different vegetable oils used as emollients in skincare emulsions, and comparing the effectiveness of these ingredients with petrolatum.

Methods

Ethical approval

The study protocol, under the CAAE number of 29880820.2.0000.5404, was approved by the Ethics in Research Committee (CEP) according to report number 4.018.746. The study was conducted in accordance with the Good Clinical Practice and the Declaration of Helsinki. All research participants provided written informed consent.

Inclusion and exclusion criteria

Eighty healthy female adult volunteers, aged between 18 and 60 years old, with normal or dry skin and with healthy skin in the assessment area (forearms) were enrolled in the study. The main inclusion criteria were the absence of allergic reactions history, irritation or intense sensations of discomfort with products of topical use, presence of active dermatosis (local or spread) and presence of cutaneous marks in the experimental area that could intervene with the evaluation of possible cutaneous reactions. The research participants were required to refrain from the use of topical and cosmetic products on the forearms for 48 hours preceding study inclusion.

The exclusion criteria were following as: women who were pregnant or nursing, hormonal medication during the previous 3 months to the study start, exposure to sunlight or artificial ultraviolet light previous 15 days to the study start, esthetical and dermatological treatment or treatment with acidic vitamin A and/or its derivatives up to 1 month before the study.

Emollients:

Vegetable oils were chosen for this work, as follows: Canola Oil, Prunus Amygdalus Dulcis Oil, Carya Illinoensis Seed Oil, Helianthus Annuus Seed Oil, and Ricinus Communis Seed Oil. Petrolatum was used as positive control for skin occlusion. Table 1 lists the raw materials used in this study, including the corresponding supplier and the country of origin.

TABLE 1 List of raw material used in the study

INCI Name	Supplier	Country of origin
Petrolatum	Sarfam	Brazil
Helianthus Annuus Seed Oil	Caribbean Natural Products	United States
Carya Illinoensis Seed Oil	A&A Fratelli Parodi	Italy
Ricinus Communis Seed Oil	Vertellus Holding	United States
Prunus Amygdalus Dulcis Oil	Clariant	Brazil
Canola Oil	Biovital	Brazil

* INCI: International Nomenclature of Cosmetic Ingredient.

Assessment of skin occlusion potential

The quantification of the transepidermal water loss (TEWL) is one of the most reliable non-invasive methods used to assess the skin barrier function.¹ This method can also be used to assess the occlusive and wetting effect of products applied to the skin.

TEWL measures were performed using the Tewameter® TM300 probe (Courage & Khazaka Co. Germany). Tewameter® TM300 probe consists of an open cylinder containing two pairs of temperature and humidity sensors positioned at different distances from the skin surface, which can indirectly detect the water vapor gradient. The density of the water evaporation flow from the skin is analyzed by a microprocessor and expressed in g / m²/ h.^{9,10}

Previously to the measurements, research participants remained in rest for 30 minutes, with the forearms exposed, in an environment with temperatures of 18 to 22 °C and relative air humidity between 45 and 55 %, as recommended by the European Group on Efficacy Measurement and Evaluation of Cosmetics and other Products.¹⁰ The ambient conditions were kept constant during all the execution of the study and permanence of the participants of the research in the laboratory.

TEWL measurements were performed before (baseline) and after 15 minutes, 2 and 6 hours of emollients application. The measures were carried through supporting the sounding lead lightly and perpendicularly to the skin until the stabilization of the readings. Each set of measurements was comprised of two individual measurements. From these measurements, the mean value was calculated.

Experimental design

The research participants were divided randomly into four study groups (called groups A, B, C and D) through a method of simple randomization. In each study group were evaluated one or two emollients, beyond Petrolatum and the controlled area (without application of products). The products were applied randomly to the volar side of the forearm, as described below: a) Group A: one area treated with Canola Oil, one area treated with Petrolatum and one area not treated (control); b) Group B: one area treated with Prunus Amygdalus Dulcis Oil, one area treated with Petrolatum and one area not treated (control); c) Group C: two areas treated with Carya Illinoensis Seed Oil and Helianthus Annuus Seed Oil, respectively, one area treated with Petrolatum and one area not treated (control); d) Group D: one area treated with Ricinus Communis Seed Oil, one area treated with the o Petrolatum and one area not treated (control);

The evaluation of emollients was carried out randomly, in order to obtain a “n” sample of 20 valid data for tested product.

Areas of 2.5 x 4.0 cm were demarcated for the accomplishment of the measurements of TEWL and standardized application of the products in the research participants' forearms, and one of these two areas was used as control (did not receive application of any products).

The application of emollients was carried out in the ratio of 2 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$ or 2 mg/cm^2 in the case of Petrolatum. The products were spread homogeneously on the respective areas of evaluation with the aid of a disposable fingerstall.

Statistical Analysis

Mean values and standard deviations were calculated. The normal distribution of the data was checked by the Shapiro-Wilk test. Statistical analysis was adapted to each assay. One-way ANOVA test was used with Tukey's test to verify the baseline homogeneity among the research participants included in each group and between the study groups. One-way ANOVA test was used with Dunnett's test to compare the significance of TEWL variation throughout the study (baseline versus post-application) and to compare the effect of the emollients to the untreated area. t-Student (if the normality hypothesis not rejected) or Wilcoxon (normality hypothesis rejected) for paired data were used to compare the occlusion effect of the vegetable oils to the petrolatum.

Safety

Tolerance of products was evaluated 6 hours after application of the emollients and included erythema, pruritus, burning and other skin complaints on the forearms. The study was followed up by a dermatologist. The spontaneous reports of discomfort sensations by the research participants were also recorded and clinically evaluated.

Results:

Effect on skin occlusion

The skin barrier condition of the research participants at the beginning of the study was statistically compared to verify baseline homogeneity. Significant statistically differences were not observed ($P > 0.05$) in the baseline values of TEWL among the research participants included in the same study group and among the research participants included in the different study groups, which indicated the homogeneity of the baseline condition of the cutaneous barrier.

Table 2 demonstrates the mean values and standard deviations of TEWL ($\text{g}/\text{m}^2/\text{h}$) obtained before and after application of the emollients throughout the study.¹¹

TABLE 2 Mean values and standard deviations of TEWL (g/m²/h) obtained previous to application and 15 min, 2 and 6 h post-application for all applied emollients.

Emollient	Baseline	15 minutes	2 hours	6 hours
Petrolatum ¹	14.7 ± 2.2	12.3 ± 2.1*	12.5 ± 1.8*	13.6 ± 1.9*
Helianthus Annuus Seed Oil	14.9 ± 3.4	12.9 ± 3.1*	12.6 ± 2.6*	13.8 ± 2.7*
Carya Illinoensis Seed Oil	14.7 ± 2.7	12.6 ± 2.1*	12.3 ± 2.2*	13.9 ± 2.5*
Ricinus Communis Seed Oil	15.4 ± 2.1	13.9 ± 2.3*	13.5 ± 1.9*	14.1 ± 2.0*
Prunus Amygdalus Dulcis Oil	14.3 ± 2.7	12.8 ± 2.7*	13.0 ± 2.5*	13.4 ± 2.4*
Canola Oil	14.5 ± 1.4	13.2 ± 1.2*	13.4 ± 1.2*	13.7 ± 1.3*

* Indicates significant difference (p < 0.05) in relation to the baseline.

1 – the mean values and standard deviations were calculated considering the data obtained in the four study groups.

The TEWL measurement is an important non-invasive tool applied to evaluate changes in the barrier function of the stratum corneum.¹⁰ In intact skin, the values of TEWL are rather low, and the opposite occurs in impaired skin, which presents higher TEWL values.¹²

The decrease in TEWL values was expected after the application of the emollients, because these ingredients are derived from lipids, such as oils and fats, which can act as occlusive agents, forming a hydrophobic layer on the skin surface, preventing water loss from skin.¹³

According to the statistical results and the data showed in Table 2, it was possible observed that the application of all vegetable oils and the petrolatum provided a significant (P < 0.05) decrease in TEWL after 15 minutes, 2 and 6 hours, which demonstrated a significant skin occlusion effect for up to 6 hours. Untreated area did not show significant variation in TEWL values throughout the study in the four groups evaluated.

The mean percentage of decrease in TEWL, from baseline, provided by applying of all emollients is shown in Figure 1. TEWL decrease was observed 15 minutes, 2- and 6-hours post-application for all emollients evaluated.

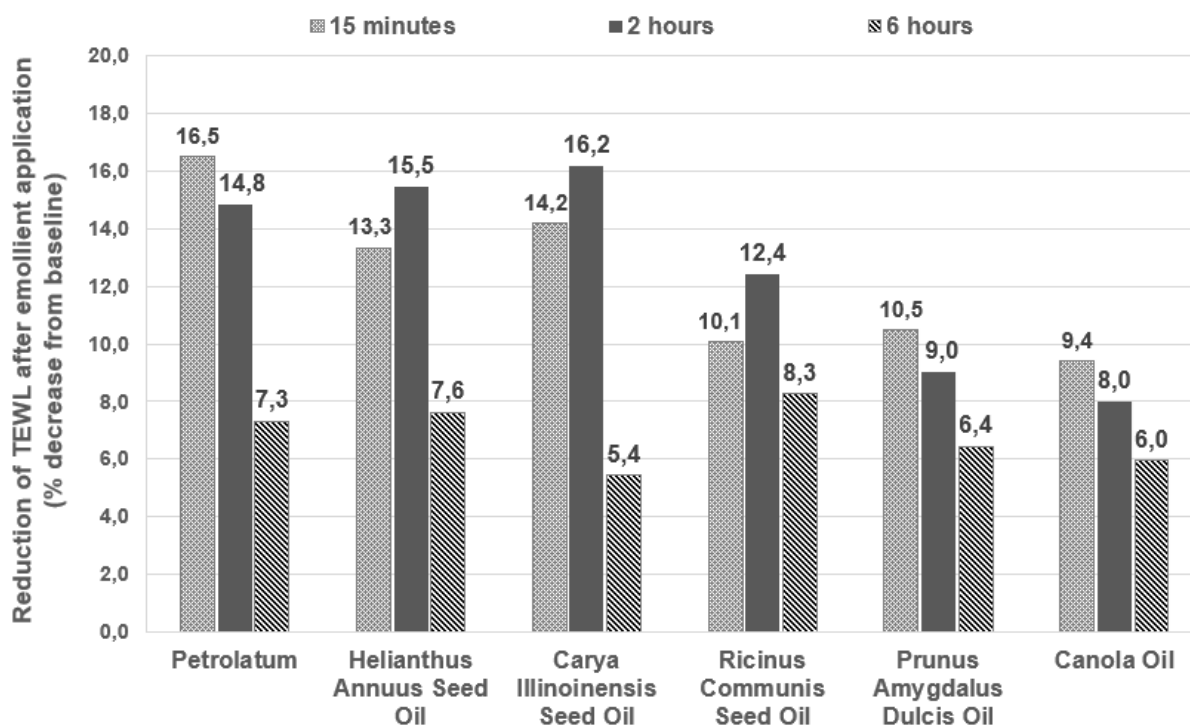


FIGURE 1 Mean percentage of decrease in TEWL provided by the emollients, in relation to the baseline condition.

Significant differences ($P < 0.05$) were found between untreated area (control) and all evaluated emollients at 15 minutes, 2- and 6-hours post-application.

When compared to the petrolatum, all vegetable oils showed significantly lower ($P < 0.05$) skin occlusion performance after 15 minutes of application, which demonstrated that the petrolatum provided a superior immediate occlusive effect on skin.

Canola Oil showed significantly lower ($P < 0.05$) skin occlusion performance for up to 2 hours of application, compared to petrolatum. After 6 hours of application, no observed significant difference ($P > 0.05$) between them. Prunus Amygdalus Dulcis Oil, Carya Illinoensis Seed Oil, Helianthus Annuus Seed Oil and Ricinus Communis Seed Oil did not show any significant difference ($P > 0.05$) in skin occlusion after 2 and 6 hours of application, compared to petrolatum. This result demonstrated that these vegetable oils showed a skin occlusion performance equivalent to petrolatum after 2 and 6 hours of application.

Safety

No adverse events related to the application of the products were reported by the dermatologist throughout the study, and no research participants reported any discomfort sensation or skin disorders during the study.

DISCUSSION

In this study, we evaluated the occlusive performance of some vegetable oils used as emollient in skin care emulsions, and comparing the effectiveness of these ingredients with petrolatum, an oil-derived emollient that has a high skin occlusive potential¹⁴ and widely used in the cosmetic industry. The occlusive performance is just one of numerous parameters that must be evaluated in the replacement of petrolatum with vegetable oils, to avoid impact on the physicochemical and structural properties of the emulsions.

Petrolatum is obtained through the dewaxing of heavy mineral oils and is the basis for many moisturizers formulations, especially due to its high occlusive potential, which can reduce TEWL by up to 99%.^{12,15} This cosmetic ingredient can also act to restore the stratum corneum barrier, reduce the appearance of fine lines caused by dehydration, and it can make the skin surface smooth and soft.¹⁶ Nonetheless, due to the negative impact that the manufacture of petrolatum causes on the environment, this ingredient has been replaced in the cosmetic industry by natural and less harmful alternatives.

In this context, vegetable oils, which are emollients derived from plants, are gaining importance in the cosmetic industry in the last few years as a substitute for emollients of mineral or synthetic origin, such as petrolatum. Vegetable oils are composed mainly of triglycerides. More than 90% of vegetable oil is composed of triglycerides with a small amount of mono and diglycerides.¹⁷ The chemical structure of the triglycerides consists of a glycerol fragment esterified with fatty acids. Therefore, the vegetable oils present a wide variety of fatty acids, which determines the characteristics of the oil with respect to stability, skin feel, and effects on the skin.¹⁸

Prunus Amygdalus Dulcis Oil, *Carya Illinoinensis* Seed Oil and *Helianthus Annuus* Seed Oil, are respectively derived from the almond candy, nut pecan seed and sunflower seed. *Prunus Amygdalus Dulcis* Oil and *Carya Illinoinensis* Seed Oil are constituted mainly by oleic fatty acid and *Helianthus Annuus* Seed Oil presents high acid concentration of linoleic fatty acid.¹⁹ *Ricinus Communis* Seed Oil, popularly known as castor oil, contains about 90% ricinoleic acid and small amounts of palmitic, stearic, oleic and linoleic fatty acids.¹⁷ Canola Oil is a vegetable oil extracted from oleaginous seeds of the species *Brassica*, mainly rich in oleic and linoleic unsaturated fatty acids.²⁰

Among the other substances that can be found in vegetable oils are phospholipids, glycolipids, sulpholipids, sphingolipids, waxes (saponifiable fraction) and hydrocarbons like squalene, pigments in the form of carotenoids and chlorophyll, vitamin E, phytosterols, polyphenols, and triterpene alcohols (no saponifiable fraction).¹⁷

Skincare products with high lipid content are recommended for the care of dry skin and inflammatory skin conditions.²¹ Under these conditions, the skin is usually more sensitive or sensitized. Therefore, other parameters ranging from the stability of formulations in which

the oils are integrated to the spreading behavior on the skin and the sensory properties of the formulas, must be evaluated when the aim is to replace raw materials in skincare products.

Pavlačková et al. (22) revealed that hydrophilic and lipophilic emulsions with vegetable oils, such as *Prunus Amygdalus Dulcis* Oil and *Helianthus Annuus* Seed Oil, which were also evaluated in this study, exhibit good stability and biophysical characteristics when subjected to various storage conditions.

Patzelt et. al (12) used in vivo laser scanning microscopy (LSM) to investigate and compare the penetration into the skin barrier of the paraffin oil and several vegetable oils (raw oils), and they used the petrolatum as a positive control. They observed that the paraffin oil, as well as the vegetable oils, penetrated only into the first upper layers of the stratum corneum, and the petrolatum was detected only on the skin surface. In this study, they also show the superiority of petrolatum in skin occlusion 30 minutes post-application, in relation to paraffin oil and vegetable oils, through TEWL measurements.

Currently, the use of raw materials of plant origin is a strong tendency of the cosmetic industry. The movement towards the green, sustainable and natural products has grown considerably in the last few decades, making with that the market of personal products adopts alternative trends and technologies to respond to the demand of the consumers.^{7,23} However, it is very necessary to understand and study the impact of replacing some conventional ingredients, with already known effectiveness, with other natural and sustainable ones.

CONCLUSION

The overall results showed that vegetable oils are able to provide a significant skin occlusion effect from baseline. The vegetable oils did not provide a high immediate skin occlusion effect (15 minutes post-application) as the petrolatum, which is known to have increased occlusion properties. However, most of them showed a skin occlusion performance comparable to petrolatum throughout the 6-hour time course.

Although vegetable oils have not provided a superior occlusive effect, the occlusive performance equivalent to petrolatum, as well as the increasing tendency to use green, sustainable and natural products, may justify the replacement of this conventional ingredient with oils of vegetable origin, in skincare products.

The recognition of the performance properties of plant origin emollients with occlusive potential is a thematic of extreme importance for the development of new formulations and to conceive prescription forms aimed at better clinical responses to repair and moisturize the skin, in addition to meeting the demand for eco-friendly products.

ETHICAL APPROVAL STATEMENT

All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation, in accordance with the Good Clinical Practice and the Declaration of Helsinki. Informed written consent was obtained from all the subjects for being included in the study.

REFERENCES

- 1- Antonov D, Schliemann S, Elsner P. Methods for the assessment of barrier function. *Skin Barrier Function*. 2016;49:61-70.
- 2- Anderson PC, Dinulos JG. Are the new moisturizers more effective?. *Current opinion in pediatrics*. 2009;21(4):486-490.
- 3- Bom S, Gouveia LF, Pinto P, Martins AM, Ribeiro HM, Marto J. A mathematical modeling strategy to predict the spreading behavior on skin of sustainable alternatives to personal care emollients. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2021;205:111865.
- 4- Vaillant L, Georgescu G, Rivollier C, Delarue A. Combined effects of glycerol and petrolatum in an emollient cream: Randomized, double-blind, crossover study in healthy volunteers with dry skin. *J. Cosmet. Dermatol*. 2020;19(6), 1399-1403.
- 5- Alander JT. Chemical and physical properties of emollients. In: *Treatment of Dry Skin Syndrome*. Springer, Berlin, Heidelberg. 2012:399-417.
- 6- Stamatas GN. Oil mineral in skin care: safety profile. In: *Lipids and Skin Health*. Springer, Cham. 2015:291-299.
- 7- Amberg N, Fogarassy C. Green consumer behavior in the cosmetics market. *Resources*. 2019;8(3):137.
- 8- Bom S, Fitas M, Martins AM, Pinto P, Ribeiro HM, Marto, J. Replacing synthetic ingredients by sustainable natural alternatives: a case study using topical O/W emulsions. *Molecules*. 2020; 25(21):4887.
- 9- Gardien K L, Baas DC, de Vet HC, Middelkoop E. Transepidermal water loss measured with the Tewameter TM300 in burn scars. *Burns*. 2016;42(7):1455-1462.
- 10- Rogiers V. EEMCO Guidance for the Assessment of Transepidermal Water Loss in Cosmetic Sciences. *Skin pharmacol. physiol*. 2001;14(2):117-128.
- 11- [dataset] Pinto JR., Monteiro e Silva AS, Holsback VSS, Leonardi GR. "Data for: Exploratory analysis of emollient occlusive potentials: new alternatives to the substitution of petroleum derivative". *Repositório de Dados de Pesquisa da Unicamp*. 2020; V1, doi: 10.25824/redu/2DYVPJ. <https://doi.org/10.25824/redu/2DYVPJ>.
- 12- Patzelt A, Lademann J, Richter H, et al. In vivo investigations on the penetration of various oils and their influence on the skin barrier. *Skin Research and Technology*. 2012;18(3): 364-369.

- 13- Rawlings AV, Harding CR. Moisturizer technology versus clinical performance. *Dermatol. Ther.* 2004;17: 49-56.
- 14- Ghadially R, Halkier-Sorensen L, Elias PM. Effects of petrolatum on stratum corneum structure and function. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1992;26(3): 387-396.
- 15- Draelos ZD. The science behind skin care: moisturizers. *Journal of cosmetic dermatology.* 2018;17(2): 138-144.
- 16- Draelos ZD. Active agents in common skin care products. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2010;125(2):719-724.
- 17- Sarkar R, Podder I, Gokhale N, Jagadeesan S, Garg VK. Use of vegetable oils in dermatology: an overview. *Int. J. Dermatol.* 2017;56(11): 1080-1086.
- 18- Lodén M. Role of Topical Emollients and Moisturizers in the Treatment of Dry Skin Barrier Disorders. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2003;4(11):771-788.
- 19- Burnett CL, Fiume MM, Bergfeld WF, et al. Safety assessment of plant-derived fatty acid oils. *Int. J. Toxicol.* 2017;36(3_suppl):51S-129S.
- 20- Gunstone, FD, Harwood JL. Occurrence and characterisation of oils and fats. *The lipid handbook with CD-ROM.* CRC press. 2007:51-156.
- 21- Reuter J, Huyke C, Scheuven H, et al. Skin tolerance of a new bath oil containing St. John's wort extract. *Skin pharmacology and physiology.* 2008;21(6):306-311.
- 22- Pavlačková J, Kovacsová K, Radiměský P, et.al. Stability and in vivo efficiency of natural cosmetic emulsion systems with the addition of vegetable oils. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2018;54.
- 23- McIntosh K, Smith A, Young LK, et al. Alkenones as a promising green alternative for waxes in cosmetics and personal care products. *Cosmetics.* 2018;5(2):34.

5.2.2. Artigo 2 - Emollients from natural sources as alternatives to petrolatum in cosmetic formulations

O artigo 2 encontra-se em estado de finalização e processo de submissão a um periódico científico a posteriori podendo ainda sofrer alterações até sua versão final.

Emollients from natural sources as alternatives to petrolatum in cosmetic formulations

Juliana Rodrigues Pinto^a, Silas Arandas Monteiro e Silva PhD^a, Gislaine Ricci Leonardi PhD^{a*}

^a State University of Campinas (UNICAMP), Faculty of Pharmaceutical Sciences, Campinas, SP, ZIP Code: 13083-87, Brazil.

Abstract

Objective: To evaluate the skin occlusive effect of emollients commonly used in skin care formulations in order to propose natural alternatives to the use of petrolatum.

Methods: 20 healthy female subjects in the age range of 38 to 54 years were enrolled in this study. The skin occlusion effect was evaluated by transepidermal water loss (TEWL) measurements. The measurements were performed before and after 15 minutes, 2 hours, and 6 hours of application of petrolatum, caprylic/capric triglyceride and dodecane on the subjects' volar forearm.

Results: All emollients evaluated provided a significant skin occlusion for up to 6 hours of application, compared to the baseline. Petrolatum provided a significantly greater reduction in TEWL compared to caprylic/capric triglyceride at 15 minutes and 2 hours and compared to dodecane at 15 minutes after application. After 6 hours of application, there were no significant differences among the emollients, demonstrating skin occlusion performance equivalent to petrolatum.

Conclusion: The emollients caprylic/capric triglyceride and dodecane did not provide an immediate skin occlusion effect comparable to petrolatum but showed a skin occlusion performance equivalent to petrolatum in terms of prolonged effect. Although the results showed that the caprylic/capric triglyceride and dodecane did not provide a superior occlusive effect compared to petroleum, their natural and sustainable origin, in addition to their significant occlusive performance from baseline, may justify their use as a substitute for petrolatum in skin care formulations.

Keywords: skin occlusive performance, natural emollients, petrolatum, skin care formulation, topical formulations

Introduction

Emollients are common substances used in moisturizers, which have an occlusive action and provide an exogenous barrier to water loss and may help to improve skin hydration in individuals with skin dryness condition [1]. These ingredients can be divided into four main groups according to their chemical family: hydrocarbons, fatty alcohols, esters and silicone

derivatives, most of which can come from natural sources. They can also be synthetic, and some can also be of animal or mineral origin [2]. Petrolatum is the most popular emollient used in topical products. It is widely used as a moisturizer in cosmetic skin care and, through its recognized occlusive property, is able to reduce transepidermal water loss (TEWL) [3]. Despite its high performance as an emollient, petrolatum has been replaced in cosmetic formulations by more natural and sustainable alternatives, such as oils, butters, waxes and fats of vegetable origin. The replacement of synthetic raw materials with natural alternatives in cosmetic products has increased due to consumer concern about the negative effects that synthetic materials have on health and on the environment [4]. Therefore, in order to meet consumer demands, marketing trends are moving towards cosmetics based on natural ingredients, generally associated with a healthy lifestyle [5].

The aim of this study was to propose natural alternatives to the use of petrolatum as an emollient in cosmetic formulations by evaluating the occlusive performance of the skin. Replacing petrolatum with natural ingredients in cosmetic formulations can be quite challenging. The occlusive effect is therefore only one of several parameters that need to be evaluated when replacing petrolatum as an emollient in a skin care formulation. Skin occlusion was assessed using TEWL measurements, which can assess skin barrier function by estimating the flux density of water diffusing from the dermis and epidermis through the stratum corneum (SC) to the skin surface [6,7]

Methods

Ethical approval and study population

The comparative and controlled study was approved by the Ethics in Research Committee of State University of Campinas, according to study protocol number 29880820.2.0000.5404. The study was conducted in accordance with the Good Clinical Practice and the Declaration of Helsinki. All subjects provided a written informed consent.

Twenty (20) healthy female subjects in the 38-54 age range, with non-pathological normal or dry skin participated in the study. The main inclusion criteria were: (i) absence of allergic reactions history, irritation or intense sensations of discomfort with products of topical use, (ii) presence of active dermatosis (local or spread) and (iii) presence of cutaneous marks in the experimental area that could intervene with the evaluation of possible cutaneous reactions. The main exclusion criteria were: (i) pregnancy or breastfeeding, (ii) presence of active dermatosis (local or spread), (iii) intense exposure to sunlight or artificial ultraviolet rays up to two weeks before the start of the study, (iv) esthetical and dermatological treatment up to four weeks prior to study, (v) treatment with acidic vitamin A and/or its derivatives up to one month before the study. The participants did not apply any dermatological or cosmetic products to their forearms for 48 hours prior to the study.

Emollients

Table 1 lists the emollients evaluated in this study, including the corresponding supplier and country of origin.

Caprylic/Capric Triglyceride is a synthetic triglyceride used as an emollient in skin care formulations. It is obtained through the esterification between glycerol, deriving from fatty acid extracted from coconut oil or palm oil, and a mixture of caprylic and capric acids [8]. Dodecane is a linear hydrocarbon obtained from a patented process of dehydration, distillation and hydrogenation of palm oil [9]. Petrolatum is a semisolid mixture of hydrocarbons obtained by dewaxing of heavy mineral oils. It is considered a safe nonpolar oil that is widely used as a base material in ointments and cosmetics [10,11].

Single application test

The subject's forearms (volar face) were divided into four test sites measuring 2.5 x 4.0 cm each. Each test site received a single 20 μ L (2 μ L/cm²) application of petrolatum, caprylic/capric triglyceride, dodecane or no treatment (control site). The allocation of the test sites was randomized within the forearm using the aleatory function of the Excel® software. The biophysical measurements were performed before and after 15 minutes, 2 hours, and 6 hours of treatment application. Subjects were asked to refrain from washing the test sites until completion of the study

Biophysical measurements

The occlusive potential of the emollients was evaluated by TEWL measurements using the Tewameter® TM300 probe (Courage & Khazaka Electronic GmbH, Köln, Germany). The assessment was performed in a room maintained at 20 $\pm$ 2 °C and 50 $\pm$ 5% relative air humidity [14]. All test sites were acclimatized to room conditions for 30 minutes before assessment. TEWL is defined as the density gradient of water that evaporates from the skin and which is measured by the two pairs of sensors (temperature and humidity) of the probe [12,13]. In this way, TEWL measurement can be used to evaluate the skin barrier integrity and the occlusion effect provided by topical products. The volume of water loss is expressed in grams per square meter per hour (g/m²/h) [6,13].

TEWL was expressed as the mean $\pm$ standard deviations (SD) of duplicate readings taken at each test site, including the control site, at each time point of assessment. A total of 640 values were collected for the study group. Each measurement was performed with the probe gently supported perpendicular to the skin until the readings stabilized, which occurred approximately 45 seconds after the start of the measurement [1].

Statistical analysis

The normal distribution of the data was checked by the Shapiro-Wilk test. One-way ANOVA test was used with Tukey's test to verify the baseline homogeneity among the subjects included in the study group. One-way ANOVA test was used with Dunnett's test to compare the significance of TEWL variation throughout the study (baseline versus post-application) and to compare the effect of the emollients to the untreated area. t-Student (normality hypothesis not rejected) or Wilcoxon (normality hypothesis rejected) for paired data were used to compare the occlusive effect of caprylic/capric triglyceride and dodecane to petrolatum, and between each other.

Results

A significant decrease ($p < 0.05$) in skin TEWL was found after 15 minutes, 2 hours, and 6 hours after application of caprylic/capric triglyceride, dodecane and petrolatum, in comparison to the TEWL measurement prior to the application of the emollients. The same results were observed for the comparison with the untreated area. Table 2 shows the mean values of TEWL obtained before and after application of the emollients throughout the study.

All emollients evaluated provided significant skin occlusion for up to 6 hours after the application. The untreated area showed no change in TEWL throughout the study. These results are supported by the statistical analysis and the data presented in Table 2.

Figure 1 shows the percentage decrease in TEWL after the application of the emollients, in comparison to the TEWL measurements obtained prior to the application of the emollients. The percentage (%) decrease in TEWL was calculated by the equation: $\% = 100 \times (\text{TEWL at baseline} - \text{TEWL after application of the emollients}) / \text{TEWL at baseline}$.

Petrolatum provided significantly greater reduction ($p < 0.05$) in TEWL 15 minutes and 2 hours after the application compared to caprylic/capric triglyceride, and after 15 minutes of application compared to dodecane, which demonstrated that petrolatum provided a superior occlusive effect on skin mainly 15 minutes after the application. No significant differences ($p > 0.05$) were observed between the emollients after 6 hours, indicating that caprylic/capric triglyceride and dodecane showed a skin occlusion performance comparable to petrolatum 6 hours after the application. No significant differences ($p > 0.05$) were observed between the occlusion performance of caprylic/capric triglyceride and dodecane.

Discussion

Emollients are ingredients widely used in personal care formulations [15]. Generally, the concentration of emollients is between 3% and 20% (wt/wt) in emulsions. Thus they represent the second major group of ingredients in a formulation second only to water [16]. The main function of emollients is to provide occlusion on skin surface and to encourage

build-up of water within the SC [17], thus reducing TEWL. Petrolatum is usually employed as a gold standard in comparative tests of the ability of emollients to provide reduction in TEWL [18]. Despite its recognized emollient properties, petrolatum is produced from fossil fuels and the negative environmental impact of its production, particularly global warming, has led industries in various sectors to look for renewable and sustainable alternatives to this resource.

The aim of this study was to propose natural alternatives to the use of petrolatum as an emollient in cosmetic formulations. Emollients can be used to adjust consistency, improve spread properties, and can influence the overall acceptability of products by consumers [15,19]. The occlusive effect is therefore just one of several parameters that need to be considered when replacing petrolatum as an emollient in a skin care formulation.

Some vegetable oils can provide an occlusive effect equivalent to petrolatum [20]. However, vegetable oils are susceptible to oxidation, which can occur via different routes and includes autooxidation, photooxidation, thermal oxidation, and enzymatic as well as hydrolytic processes [21]. In this way, in some cases, the use of vegetable oil as an emollient in cosmetic formulations is not convenient. Caprylic/capric triglyceride and dodecane are synthetic emollients that come from vegetable sources. Caprylic/capric triglyceride is synthesized from glycerol derived from coconut or palm oil and fatty acids. This emollient is considered a medium-chain triglyceride (MCT), that refers to a mix of triacylglycerols of saturated fatty acids with a chain length of 6-10 carbons, which includes caprylic acid (C8:0) and capric acid (C10:0) [22]. Naturally MCT's are found in coconut oil, which contains a larger fraction of lauric acid than other medium-chain fatty acids (MCFA), palm oil, and also in milk fat [23]. MCT's have excellent oxidation and heat stability, low viscosity and no odor [24]. These characteristics result in a longer shelf-life, good spreadability and adhesion to surfaces, providing even coverage. Moreover, they do not interfere with the odors in the formulations. Dodecane is a natural hydrocarbon produced from a process of dehydration, distillation and hydrogenation of the palm. Natural hydrocarbons are easily oxidized due to their high degree of unsaturation, but the hydrogenation process makes hydrocarbon saturated, which has many advantages such as chemical inertia, resistance to oxidation and to hydrolysis [2,25].

The results showed that caprylic/capric triglyceride and dodecane provided a significant skin occlusion effect for up to 6 hours from the baseline. When compared to petrolatum, these emollients did not have an immediate skin occlusion effect (15 minutes post-application). However, both emollients were comparable to petrolatum in terms of prolonged occlusive effect (6 hours post- application). Caprylic/capric triglyceride and dodecane did not show a significant difference in the skin occlusion effect when compared to each other. Dodecane is derived from a process of producing bio hydrocarbons from palm kernel oil fatty acids [26]. The hydrotreating process, which is responsible for removing oxygen atoms in the chain of molecules of fatty acids to obtain bio hydrocarbons, can be costly. This can make the

dodecane production process more expensive [26,27]. In this way, the use of caprylic/capric triglyceride may be a better option of emollient in relation to cost-benefit compared to dodecane.

Conclusion

The emollients caprylic/capric triglyceride and dodecane were effective in providing a skin occlusion effect throughout the 6-hour time course. Although they did not provide an immediate skin occlusion effect comparable to petrolatum, both showed a skin occlusion performance equivalent to petrolatum in terms of prolonged effect (6 hours after the application). The overall results demonstrated that caprylic/capric triglyceride and dodecane did not show a superior occlusive effect compared to petroleum. However, their natural and sustainable origin, in addition to their significant occlusive performance from baseline, may justify their use as a substitute for petrolatum in skin care formulations. This is an important finding as it could help formulators to develop cosmetic formulations to treat and protect the skin barrier, as well as helping to improve environmental protection by reducing the use of petrolatum in skin care formulations.

Table 1. List of emollients evaluated in the study.

INCI* Name	Supplier	Country of origin
Caprylic/Capric Triglyceride	Fagron	Brazil
Dodecane	Pic Química e Farmacêutica	Brazil
Petrolatum	Synth	Brazil

* INCI: International Nomenclature of Cosmetic Ingredients.

Table 2. The mean values of TEWL (g/m²/h) obtained before and after application of the emollients

Emollients	Values of TEWL (g/m ² /h) *			
	Baseline	After 15 minutes	After 2 hours	After 6 hours
Caprylic/Capric Triglyceride	13.9 ± 2.9	12.5 ± 2.7	12.9 ± 2.2	13.2 ± 2.4
Dodecane	14.2 ± 3.0	13.0 ± 2.9	12.8 ± 3.0	13.5 ± 2.7
Petrolatum	14.2 ± 2.3	12.0 ± 1.9	12.7 ± 1.9	13.4 ± 2.3
Control (untreated)	14.2 ± 2.3	14.1 ± 2.4	14.1 ± 2.3	14.3 ± 2.3

* Data are mean ± SD, n = 20 subjects.

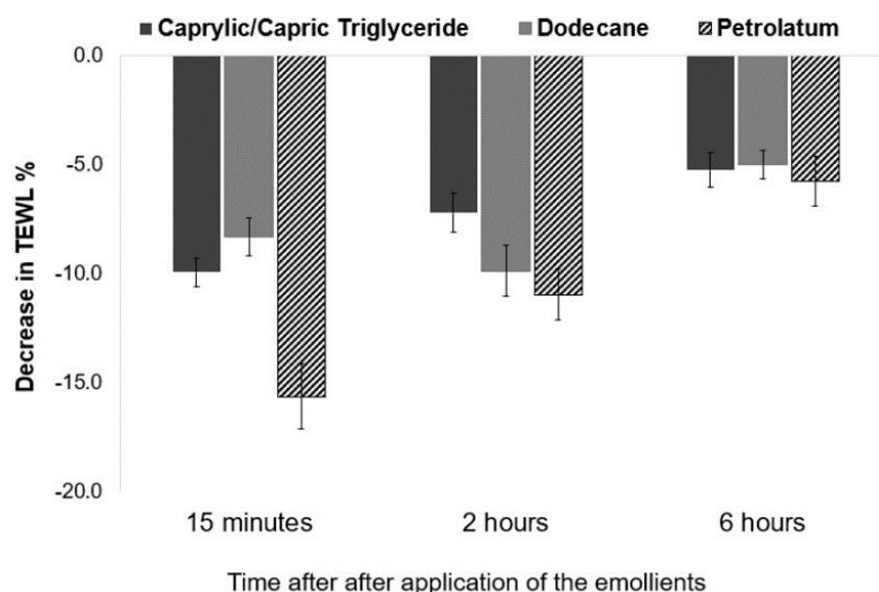


Figure 1. The percentage decrease in TEWL after the application of the emollients, relative to the TEWL measurements obtained prior to the application of the emollients.

References

- [1] Vaillant L, Georgescu G, Rivollier C, et al. Combined effects of glycerol and petrolatum in an emollient cream: A randomized, double-blind, crossover study in healthy volunteers with dry skin. *Journal of cosmetic dermatology*. 2020;19(6):1399-1403. doi: 10.1111/jocd.13163
- [2] Chao C, Génot C, Rodriguez C, et al. Emollients for cosmetic formulations: Towards relationships between physico-chemical properties and sensory perceptions. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 2018;536:156-164. doi: 10.1016/j.colsurfa.2017.07.025
- [3] Intarakumhaeng R, Shi Z, Wanasathop A, et al. In vitro skin penetration of petrolatum and soybean oil and effects of glyceryl monooleate. *International journal of cosmetic Science*. 2018;40(4):367-376. doi: 10.1111/ics.12469
- [4] Amberg N, Fogarassy C. Green consumer behavior in the cosmetics market. *Resources*. 2019;8(3):137. doi: 10.3390/resources8030137
- [5] Gubitosa J, Rizzi V, Fini P, et al. Hair care cosmetics: From traditional shampoo to solid clay and herbal shampoo, a review. *Cosmetics*. 2019;6(1):13. doi: 10.3390/cosmetics6010013
- [6] Gardien KL, Baas DC, de Vet HC, et al. Transepidermal water loss measured with the Tewameter TM300 in burn scars. *Burns*. 2016;42(7):1455-1462. doi: 10.1016/j.burns.2016.04.018

- [7] Akdeniz M, Gabriel S, Lichterfeld-Kottner A, et al. Transepidermal water loss in healthy adults: a systematic review and meta-analysis update. *British Journal of Dermatology*. 2018;179(5): 1049-1055. doi: 10.1111/bjd.17025
- [8] Alander JT. Chemical and physical properties of emollients. In: *Treatment of Dry Skin Syndrome*. Springer, Berlin, Heidelberg. 2012:399-417.
- [9] Anfarmag.org.br [Internet]. Cambé (PR): Farmácia Magistral Veterinária; [updated 2016; cited 2023]. Available from: <https://anfarmag.org.br/wp-content/uploads/2023/11/Manual-da-Farmacia-Magistral-Veterinaria-gratuito.pdf>
- [10] Draelos ZD. The science behind skin care: Moisturizers. *Journal of cosmetic dermatology*. 2018;17(2):138-144. doi: 10.1111/jocd.12490
- [11] Murakami Y, Saya Y, Morita E, et al. Novel petrolatum-based ointment that is highly moisturizing and has superior usability with increased adherence in patients with facial dry skin. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2020;19(10): 2650-2655. doi: 10.1111/jocd.13300
- [12] Jansen van Rensburg S, Franken A, Du Plessis JL. Measurement of transepidermal water loss, stratum corneum hydration and skin surface pH in occupational settings: A review. *Skin research and technology*. 2019; 25(5):595-605. doi: 10.1111/srt.12711
- [13] Algiert-Zielińska B, Batory M, Skubalsk, J, et al. Evaluation of the relation between lipid coat, transepidermal water loss, and skin pH. *International journal of dermatology*. 2017;56(11):1192-1197. doi: 10.1111/ijd.13726
- [14] Rogiers V. EEMCO Guidance for the Assessment of Transepidermal Water Loss in Cosmetic Sciences. *Skin pharmacol. physiol*. 2001;14(2):117-128.
- [15] Douguet M, Picard C, Savary G, et al. Spreading properties of cosmetic emollients: Use of synthetic skin surface to elucidate structural effect. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2017;154:307-314. doi: 10.1016/j.colsurfb.2017.03.028
- [16] Savary G, Grisel M, Picard C. Impact of emollients on the spreading properties of cosmetic products: A combined sensory and instrumental characterization. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2013;102:371-378. doi: 10.1016/j.colsurfb.2012.07.028
- [17] Nola I, Kostovic K, Kotrulj L, et al. The use of emollients as sophisticated therapy in dermatology. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2003;11(2):80-87.
- [18] Friberg SE, Ma ZN, Curtis H. Stratum corneum lipids, petrolatum and white oils. *Cosmetics and toiletries*. 1993;108(70):55-59.
- [19] Fabbron-Appas CT, Pandey P, Parekh HS, et al. Impact of different emollient esters on body emulsions: Sensory, physicochemical, and biometrological

- characterization. *Journal of Sensory Studies*. 2021;36(4):e12660. doi: 10.1111/joss.12660
- [20] Pinto JR, Monteiro e Silva SA, Holsback VDSS, et al. Skin occlusive performance: Sustainable alternatives for petrolatum in skincare formulations. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2022;21(10):4775-4780. doi: 10.1111/jocd.14782
- [21] Shahidi F. Quality assurance of fats and oils. *Bailey's Industrial oil and fat products*. 2005. doi: 10.1002/047167849X.bio072
- [22] Marten B, Pfeuffer M, Schrezenmeir J. Medium-chain triglycerides. *International Dairy Journal*. 2006;16(11):1374-1382. doi: 10.1016/j.idairyj.2006.06.015
- [23] Jadhav HB, Annapure US. Triglycerides of medium-chain fatty acids: A concise review. *Journal of food science and technology*. 2023;60(8):2143-2152. doi: 10.1007/s13197-022-05499-w
- [24] Galante JH, Tenore RR. Medium-Chain Triglycerides. In: *Handbook of Functional Lipids*. CRC press. 2005: 177-183. doi: 10.1201/9781420039184
- [25] Stamatias GN. Mineral oil in skin care: safety profile. *Lipids and skin health*. 2015:291-299.
- [26] Neonufa GF, Pratiwi M, Puspawiningtiyas E, et al. Biohydrocarbon production for jet fuel from palm oil derivative products. In *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. 2020; 823(1): 012029). IOP Publishing. doi: 10.1088/1757-899X/823/1/012029
- [27] De Sousa FP, Cardoso CC, Pasa VM. Producing hydrocarbons for green diesel and jet fuel formulation from palm kernel fat over Pd/C. *Fuel processing technology*. 2016;143:35-42. doi: 10.1016/j.fuproc.2015.10.024

5.3. Discussão

Os dois artigos científicos abordaram a avaliação do efeito oclusivo de emolientes cosméticos, comparando-os ao petrolato. O artigo 1 explora os resultados obtidos apenas para os óleos vegetais e o artigo 2 reporta os resultados obtidos para o triglicerídeo de ácido cáprico e caprílico (TACC) e dodecano.

Para o desenvolvimento da formulação optamos por utilizar apenas emolientes de origem natural. Esta decisão tomou como base a crescente tendência das indústrias cosméticas em utilizar matérias-primas de origem renovável, o que é impulsionado pela demanda dos consumidores por produtos cosméticos que sejam menos agressivos ao meio ambiente e que estejam vinculados a hábitos e estilo de vida saudáveis (80;77).

Os óleos vegetais apresentaram performance oclusiva comparável ao petrolato, entretanto, estes emolientes são muito suscetíveis à oxidação (81), o que pode comprometer a estabilidade da formulação e trazer morosidade ao desenvolvimento do produto final. Desta forma, optamos por não usar um óleo vegetal na composição da formulação, para minimizar os riscos de haver problemas com a estabilidade da fórmula e ser necessário recomeçar o processo. O contexto da pandemia de COVID-19, que impôs restrições significativas às atividades laboratoriais, assim como medidas de distanciamento social e isolamento em casos suspeitos, contribuíram para atrasos e dificuldades operacionais, e por isso, foram necessárias algumas decisões para acelerar o processo de desenvolvimento, para que houvesse tempo hábil para realizar o ensaio clínico de avaliação da eficácia da formulação final.

As demais opções de emolientes eram o carbonato de dicaprilil, palmitato de isopropila, dodecano e TACC. O carbonato de dicaprilil e o palmitato de isopropila não são emolientes de origem natural. Ambos são ésteres respectivamente sintetizados a partir da reação de transesterificação entre o octanol e o carbonato de dimetila (82) e pela esterificação do ácido palmítico com o isopropanol (83). Por esta razão, estes emolientes não foram considerados para a composição da formulação teste. Seguido dos óleos vegetais, o dodecano foi o emoliente de origem vegetal que apresentou a melhor performance oclusiva, inclusive superior ao TACC. Entretanto, este emoliente apresenta alto custo em relação ao TACC. De acordo com uma pesquisa realizada com fornecedores de matéria-prima, o valor do Dodecano é aproximadamente 40% mais elevado que o TACC em escala magistral, e cerca de 70% em escala industrial. Como um dos objetivos da pesquisa é desenvolver uma formulação cosmética com baixo custo, optamos por utilizar o TACC, que é obtido pela esterificação entre o glicerol, proveniente de ácidos graxos extraídos do óleo de coco ou de palma, e uma mistura dos ácidos graxos caprílico e cáprico (75), além de ser um triglicerídeo de cadeia média (TCM), o que confere ao TACC excelente estabilidade à oxidação e boa estabilidade ao calor, baixa viscosidade e ausência de odor (84).

6. CAPÍTULO II: Ensaio clínico para avaliação da eficácia do sistema umectante da formulação

6.1. Casuística e métodos

6.1.1. Seleção dos umectantes cosméticos

Para este estudo foram selecionados três umectantes: 1,3-propanediol, glicerol e butilenoglicol.

O 1,3-propanediol foi escolhido como o principal umectante do estudo devido a sua origem natural. Este umectante é derivado do processo de fermentação do açúcar de milho e é uma alternativa ao uso de glicóis derivados do petróleo em produtos cosméticos (85;86). O efeito do 1,3-propanediol sobre a hidratação da pele e melhora da função da barreira cutânea foi avaliado em três diferentes concentrações: 5%, 10% e 15%, aplicado sozinho ou combinado com o glicerol e/ou butilenoglicol.

O glicerol e o butilenoglicol foram selecionados por serem umectantes muito utilizados em produtos cosméticos skincare. O glicerol é um álcool tri-hidroxilado geralmente obtido da saponificação de lipídeos, e é provavelmente o umectante mais utilizado em produtos cosméticos (87;88). O butilenoglicol, além de sua propriedade umectante, auxilia no aumento da estabilidade das emulsões devido a sua capacidade de se dissolver tanto em água como em óleo (89). A concentração do glicerol e do butilenoglicol foi mantida em 5% no experimento.

Os umectantes foram incorporados a uma base cosmética auto emulsionável.

6.1.2. Delineamento experimental

Foi realizado um estudo clínico aberto, randomizado e controlado com participantes da pesquisa saudáveis do sexo feminino, todos os fototipos, com idade entre 18 e 57 anos. O Anexo IV apresenta os dados (iniciais, idade e fototipo) dos participantes da pesquisa incluídos no estudo. Os 30 participantes da pesquisa incluídos no estudo foram divididos aleatoriamente em três grupos:

Grupo A: aplicou-se as amostras: 1,3-propanodiol 5%; 1,3-propanodiol 5% mais (+) butilenoglicol 5%; 1,3-propanodiol 5% + glicerol 5%; 1,3-propanodiol 5% + butilenoglicol 5% + glicerol 5%;

Grupo B: aplicou-se as amostras: 1,3-propanodiol 10%; 1,3-propanodiol 10% + butilenoglicol 5%; 1,3-propanodiol 10% + glicerol 5%; 1,3-propanodiol 10% + butilenoglicol 5% + glicerol 5%;

Grupo C: aplicou-se as amostras: 1,3-propanodiol 15%; 1,3-propanodiol 15% + butilenoglicol 5%; 1,3-propanodiol 15% + glicerol 5%; 1,3-propanodiol 15% + butilenoglicol 5% + glicerol 5%.

6.1.3. Critérios de inclusão

Mulheres, com idade entre 18 e 60 anos, todos os fototipos, com pele normal a seca e integra na região do estudo, concordância em aderir aos procedimentos e exigências do estudo informados pelo pesquisador durante a explicação do TCLE, anuir a participação com a assinatura do TCLE.

6.1.4. Critérios de não inclusão

Antecedentes de reações alérgicas, irritação ou sensações de desconforto intensas a produtos de uso tópico: cosméticos ou medicamentos; marcas cutâneas na área experimental que interfiram na avaliação de possíveis reações cutâneas (distúrbios da pigmentação, más-formações vasculares, cicatrizes, aumento de pilosidade, sardas e verrugas em grande quantidade, queimaduras solares); presença de dermatoses ativas (local ou disseminada) que possam interferir nos resultados do estudo; uso de anti-inflamatórios não hormonais, corticóides, anti-histamínicos, fotossensibilizante ou imunossupressores até 2 semanas antes do estudo; exposição solar intensa ou a sessão de bronzeamento até 15 dias antes da avaliação inicial; tratamento estético ou dermatológico corporal até 4 semanas antes do estudo; tratamentos hormonais não estáveis nos últimos 3 meses; tratamento com vitamina A ácida e/ou seus derivados até 1 mês antes do estudo; pessoas diretamente envolvidas na realização do estudo e seus familiares; estar participando de outro estudo.

6.1.5. Métricas e parâmetros avaliados

O efeito hidratante dos umectantes foi avaliado através de medidas de capacitância e a eficiência da barreira cutânea foi avaliada por medidas de perda de água transepidermal (TEWL). As medidas foram realizadas antes de aplicar os umectantes (basal), após 15 minutos, 2 e 6 horas da aplicação.

Antes de realizar as medições, os participantes da pesquisa permaneceram em ambiente com temperatura de 20 a 24°C e umidade relativa de 50 a 60 % durante 30 minutos para aclimação (78). As condições ambientais foram mantidas constantes durante todo o período de realização do estudo no laboratório.

Para a realização das medidas de capacitância e TEWL e aplicação padronizada dos umectantes foram demarcados retângulos medindo 2,5 x 4,0 cm² na face volar dos antebraços dos participantes da pesquisa.

A hidratação do estrato córneo (EC) foi avaliada usando o dispositivo Corneometer® CM825 (Courage & Khazaka Electronic GmbH, Alemanha), que se baseia na medição da capacitância elétrica, que está diretamente relacionada ao conteúdo de água no EC; quanto maior o nível de hidratação do EC, maiores os valores de capacitância (90). As medidas de capacitância são convertidas em unidades arbitrárias (u.a.). O valor médio de cinco medições obtidas foi utilizado nos cálculos.

O dispositivo Tewameter® TM300 (Courage & Khazaka Electronic GmbH, Alemanha) foi utilizado para medir a TEWL. A TEWL, medida em g/h/m², é um parâmetro muito usado para avaliar a integridade da barreira da pele (66). O valor médio de duas medições obtidas foi utilizado nos cálculos.

6.2. Resultados e discussão

Os resultados obtidos no ensaio clínico para avaliação da eficácia do sistema umectante da formulação foram reportados em um artigo.

6.2.1. Artigo 3 - Effects of 1,3-propanediol associated, or not, with butylene glycol and/or glycerol on skin hydration and skin barrier function

O artigo foi publicado no periódico International Journal of Cosmetic Science, Volume 46, em 2024 e cuja permissão para reprodução na íntegra neste relatório encontra-se no Anexo V.

Effects of 1,3-propanediol associated, or not, with butylene glycol and/or glycerol on skin hydration and skin barrier function

Juliana Rodrigues Pinto¹, Silas Arandas Monteiro e Silva PhD¹, Gislaine Ricci Leonardi PhD^{1*}

1. Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Campinas (Unicamp), Campinas, Brazil.

ABSTRACT

OBJECTIVE: This study aimed to assess the effect of 1,3-propanediol at different concentrations (5%, 10%, or 15%), either applied alone or in combination with butylene glycol (5%) and/or glycerol (5%), on skin hydration and skin barrier function. The measurements were

conducted using capacitance to determine skin hydration and trans epidermal water loss (TEWL) rates to evaluate skin barrier function.

METHODS: A total of 30 healthy female subjects participated in the study. Capacitance and TEWL measurements were conducted at multiple time points, including before application and at 15 minutes, 2 hours, and 8 hours after the humectants were applied to the forearms of the subjects. All subjects provided written informed consent.

RESULTS: The 1,3-propanediol in all concentrations and in all combinations (with butylene glycol and/or glycerol) increased skin hydration and improved skin barrier function 15 minutes, 2 hours, and 8 hours after application. Glycerol increased the hydration performance of 1,3-propanediol. The application of 1,3-propanediol at a concentration of 15%, either alone or in combination with other humectants, reduced the TEWL to a greater extent than lower concentrations of 1,3-propanediol. Furthermore, the addition of glycerol to 1,3-propanediol 15% improved the skin barrier and reduced TEWL when compared with 1,3-propanediol alone and with the combination of 1,3-propanediol + butylene glycol.

CONCLUSION: The humectants significantly improved skin hydration and reduced TEWL throughout the 8-hour time course. The increase in 1,3-propanediol concentration, as well as its combination with glycerol, provided a greater benefit to the skin, improving both hydration and the skin barrier function.

Keywords:

Skin hydration, skin barrier function, humectant, capacitance, TEWL

INTRODUCTION

Dryness is a prevalent skin condition that can either be a non-pathological occurrence or be linked to a dermatological disorder, such as xerosis. Xerosis is a common skin disorder characterized by excessive dehydration, resulting in the formation of scales and a rough texture on the skin surface (1).

The water content of the stratum corneum directly affects its hydration level. In normal conditions, a healthy stratum corneum typically contains around 15% to 20% water. When the water content drops below 10%, visible scales may form, and the skin can appear rough and dry (2). The epidermis has its own natural mechanisms, including the presence of natural moisturizing factors, to prevent skin dryness. However, moisturizers can be applied topically to the skin to help prevent this undesired condition.

The main objective of moisturizers is to replenish lipid on the skin surface after cleansing. However, moisturizers are required to fulfill four fundamental requirements: to make

the skin smooth and soft, enhance skin hydration, improve overall appearance, and potentially deliver active ingredients to the skin surface (3).

The use of humectant ingredients in moisturizers function to combat skin dryness. Humectants are excipients that possess hygroscopic properties, enabling them to attract and retain water molecules. As a result, they increase the water content of the skin, enhancing water absorption from the dermis into the epidermis, as well as by absorbing water from the external environment (4). When humectants penetrate the stratum corneum, they augment the level of water content, resulting in a softer texture, improved flexibility, enhanced mechanical strength, and a tendency to smooth out scales on the skin's surface (5). Commonly used humectants in cosmetic products include glycerol, urea, sodium lactate, sodium PCA, panthenol, propylene glycol, butylene glycol, vitamins, and hyaluronic acid (3,6).

Glycerol is probably the most commonly used humectant (6). Its effectiveness stems from its ability to bind and retain water in the stratum corneum, resulting in long-lasting moisturization. Additionally, glycerol has been found to prevent moisture-induced crystalline phase transitions in stratum corneum lipids, thereby improving the skin barrier function (7). Butylene glycol, apart from its humectant properties, serves as a valuable coupling agent that enhances emulsion stability. Its ability to dissolve in both water and oil enables it to improve the stability of emulsions (8). As a natural humectant derived through the fermentation process of corn sugar, 1,3-propanediol offers an alternative to petroleum-based glycols like propylene glycol (PG), butylene glycol (BG) and glycerin in cosmetic products (9,10).

OBJECTIVE

This study aimed to assess the effect of 1,3-propanediol at different concentrations (5%, 10%, or 15%), either applied alone or in combination with a 5% concentration of butylene glycol (butylene glycol 5%) and/or a 5% concentration of glycerol (glycerol 5%), on skin hydration and skin barrier function. The measurements were conducted using capacitance to determine skin hydration and trans epidermal water loss (TEWL) rates to evaluate skin barrier function.

MATERIALS AND METHODS

Study population and ethical approval

A total of 30 healthy female subjects in the age range of 18 to 57 years, with non-pathological dry skin participated in the study. The participants did not apply any dermatological or cosmetic products on their forearms for 48 hours prior to the study. The inclusion criteria were (i) absence of history of allergic reactions, irritation, or intense sensations of discomfort with products of topical use, (ii) present a non-pathological dry skin. Exclusion criteria were: (i) pregnancy or breastfeeding, (ii) presence of active dermatosis (local

or spread), (iii) intensive exposure to sunlight or artificial ultraviolet rays up to two weeks before the start of the study, (iv) esthetical and dermatological treatment up to four weeks prior to study, (v) treatment with acidic vitamin A and/or its derivatives up to one month before the study.

The comparative and controlled study was approved by the Ethics in Research Committee, according to the study protocol number 29880820.2.0000.5404, and was conducted in accordance with the Good Clinical Practice and the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all participants before enrolment.

Test humectants

Table I lists the humectants evaluated in this study, including the corresponding supplier and the country of origin.

Table I
List of humectants evaluated in the study.

INCI* Name	Supplier	Country of origin
1,3-propanediol (Zemea®)	Sarfam	Brazil
butylene glycol	Mapric	Brazil
glycerin	Fagron	Brazil

* INCI: *International Nomenclature of Cosmetic Ingredients*.

The primary test humectant, 1,3-propanediol, is shown in Figure 1. It is a colourless and viscous liquid miscible with water. This multifunctional ingredient may be used as a humectant, emollient, preservative-booster, viscosity enhancer, and/or natural solvent in a wide variety of personal care products. Due to its solvency properties, it also enables effective delivery of certain activities to the skin (10).

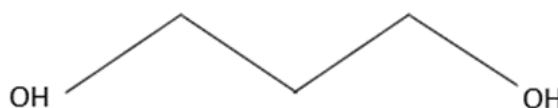


Figure 1. Chemical structure of 1,3 propanediol.

Glycerol, also known as propane-1,2,3-triol or trihydroxypropane, has the molecular formula $C_3H_8O_3$. The chemical structure, as shown in Figure 2, comprises three hydrophilic hydroxyl groups that are responsible for its hygroscopicity and water solubility

(11). Glycerol forms a persisting deposit within the lipids of the stratum corneum, without disrupting the liquid crystallinity or lamellar structure. This unique property allows glycerol to accumulate in the stratum corneum, contributing to its exceptional skin hydration effect (12).

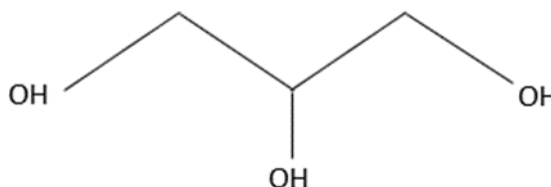


Figure 2. Chemical structure of glycerol.

Butylene glycol ($C_4H_{10}O_2$), as shown in Figure 3, is a clear, almost colourless, viscous, hygroscopic liquid. It is used in cosmetics primarily as a humectant, especially in hair sprays and setting lotions (13). While the 1,3-butylene glycol has less of a moisturizing effect than glycerol, it is used as a preservative in cosmetics materials (14).

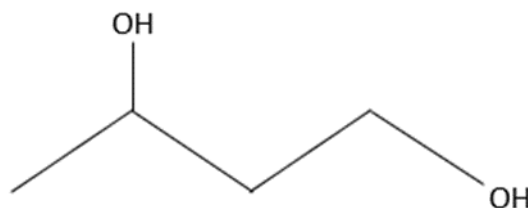


Figure 3. Chemical structure of butylene glycol.

The selection of 1,3-propanediol as the main humectant evaluated in this study was motivated by its attributes as a skin-friendly, natural, and petroleum-free substitute for glycols found in cosmetics formulations (8,15). Glycerin and butylene glycol were included in the study due to their frequent use as humectants in skin care cosmetics (6).

Equipment

The skin capacitance and TEWL rates were measured by using the Corneometer® CM825 and Tewameter® TM300 probes (Courage & Khazaka Electronic GmbH, Köln, Germany).

Experimental design

The participants were divided into three different groups (composed of 10 participants each). The difference between the groups was the concentration of 1,3-

propanediol, which increased by 5% in each group (from 5% to 15%). The concentration of butylene glycol and glycerol was maintained at 5% for all study groups.

Each participant's volar forearm was marked with a total of five sites, each measuring 2.5 x 4.0 cm. Of these sites, four were designated for the application of the test humectants, while one area served as a control without any product application. The test humectants applied per group are described below:

(i) Group 01: a 5% concentration of 1,3-propanediol (1,3-propanediol 5%), 1,3-propanediol 5% plus (+) butylene glycol 5%, 1,3-propanediol 5% + glycerol 5%, and 1,3-propanediol 5% + butylene glycol 5% + glycerol 5%;

(ii) Group 02: a 10% concentration of 1,3-propanediol (1,3-propanediol 10%), 1,3-propanediol 10% + butylene glycol 5%, 1,3-propanediol 10% + glycerol 5%, and 1,3-propanediol 10% + butylene glycol 5% + glycerol 5%;

(iii) Group 03: a 15% concentration of 1,3-propanediol (1,3-propanediol 15%), 1,3-propanediol 15% + butylene glycol 5%, 1,3-propanediol 15% + glycerol 5%, and 1,3-propanediol 15% + butylene glycol 5% + glycerol 5%.

The application of the humectants was carried out in the ratio of 2 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$ (20 μL in each evaluation site). They were spread homogeneously on the respective areas of evaluation with the aid of a disposable finger stall.

Acclimatization condition

Prior to conducting the skin hydration and TEWL measurements, the participants were required to rest for 30 minutes with their forearms exposed in an environment maintained at a temperature range of 20 to 24 °C and a relative air humidity of 50 to 60%. These environmental conditions align with the recommendations set by the European Group for Efficacy Measurements on Cosmetics and Other Topical Products (EEMCO) (16). Throughout the study the ambient conditions were carefully controlled, to ensure that they remained constant during the execution of the study and the subjects' presence in the laboratory.

Bio-instrumental evaluation

Capacitance and TEWL measurements were performed before and after 15 minutes, 2 hours, and 8 hours of application of the humectants on the volar forearms of the subjects.

Skin capacitance was expressed as the mean $\pm$ S.D. (standard deviation) of five readings taken at each site marked on the volar forearm, including the control area, at each assessment time. In total, 1000 values were collected for each study group.

The percentage (%) increase in skin hydration was calculated by the equation: $\% = 100 \times (\text{capacitance after application of the humectants} - \text{baseline capacitance}) / \text{baseline capacitance}$.

TEWL rate was expressed as the mean $\pm$ S.D. of duplicate readings taken at each site marked on the volar forearm, including the control area, at each assessment time. In total, 400 values were collected for each study group.

The percentage (%) decrease in TEWL was calculated by the equation: $\% = 100 \times (\text{baseline TEWL} - \text{TEWL after application of the humectants}) / \text{baseline TEWL}$.

Safety assessment

The tolerance of the humectant products was assessed 8 hours after application. This evaluation involved observing and documenting any signs of skin irritation, such as erythema (redness), pruritus (itching), burning sensations, or any other skin complaints that may have arisen on the forearms. The study was followed up by a dermatologist. The spontaneous reports of discomfort sensations by the subjects were also recorded and clinically evaluated.

Statistical Analysis

Mean values and standard deviations were calculated. The normal distribution of the data was checked by the Shapiro-Wilk test. Statistical analysis was adapted to each assay. One-way ANOVA test was used with Tukey's test to verify the baseline homogeneity among the subjects included in each group and between the study groups, and to compare the effect of different combinations of the humectants with each other. One-way ANOVA test was used with Dunnett's test to compare the significance of skin hydration and TEWL variation throughout the study (baseline versus post-application) and to compare the effect of the humectants with the untreated area.

RESULTS:

Skin hydration

A significant increase ($p < 0.05$) in skin hydration was found after 15 minutes, 2 hours, and 8 hours of application of the 1,3-propanediol in all concentrations and in all combinations (with butylene glycol or glycerol or both), relative to the hydration prior to the application of the humectants. The same results were observed in the comparison with the untreated area.

Figure 4 shows the increase in capacitance after the application of four different combinations of humectants, relative to the baseline capacitance measurements obtained prior to the application of the humectants.

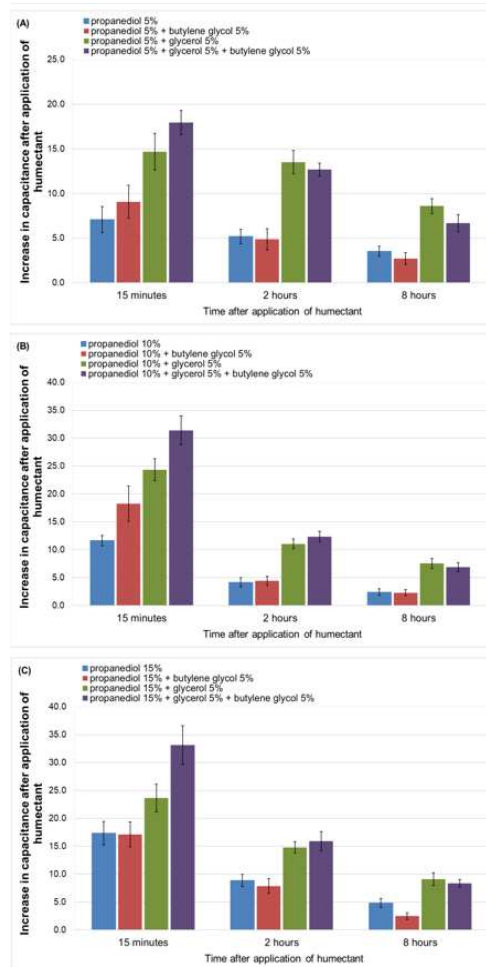


Figure 4. Increase in capacitance after the application of different combinations of humectants, relative to the baseline capacitance measurement obtained prior to the application of the humectants. Humectants applied comprised (A) combination with 5% of 1,3-propanediol; (B) combination with 10% of 1,3-propanediol; (C) combination with 15% of 1,3-propanediol. Data are mean $\pm$ SEM, $n = 10$ participants for each study group.

The statistical significance of the impact of the humectants on skin hydration was analyzed using two main criteria:

(a) Comparison between different combinations of humectant with the same concentration of 1,3-propanediol:

- i. No significant difference was observed between 1,3-propanediol and 1,3-propanediol + butylene glycol after 15 minutes, 2 hours, and 8 hours of application;
- ii. The combination of 1,3-propanediol + glycerol provided skin hydration significantly ($p < 0.05$) higher after 15 minutes, 2 hours, and 8 hours of application, when compared with the 1,3-propanediol;

iii. The combination of 1,3-propanediol + glycerol provided skin hydration significantly ($p < 0.05$) higher, when compared with the 1,3-propanediol + butylene glycol: 1,3-propanediol 5% + glycerol 5% provided skin hydration significantly ($p < 0.05$) higher after 15 minutes, 2 hours, and 8 hours of application, when compared with the 1,3-propanediol 5% + butylene glycol 5%; 1,3-propanediol 10% + glycerol 5% provided skin hydration significantly ($p < 0.05$) higher after 2 and 8 hours of application, when compared with the 1,3-propanediol 10% + butylene glycol 5%; 1,3-propanediol 15% + glycerol 5% provided skin hydration significantly ($p < 0.05$) higher after 2 and 8 hours of application, when compared with the 1,3-propanediol 15% + butylene glycol 5%.

iv. The combination of 1,3-propanediol + butylene glycol + glycerol provided skin hydration significantly ($p < 0.05$) higher, when compared with the 1,3-propanediol: 1,3-propanediol 5% + butylene glycol 5% + glycerol 5% provided skin hydration significantly ($p < 0.05$) higher after 15 minutes and 2 hours of application, when compared with the 1,3-propanediol 5%; 1,3-propanediol 10% + butylene glycol 5% + glycerol 5% provided skin hydration significantly ($p < 0.05$) higher after 15 minutes, 2 hours, and 8 hours after application, when compared with the 1,3-propanediol 10%; 1,3-propanediol 15% + butylene glycol 5% + glycerol 5% provided skin hydration significantly ($p < 0.05$) higher after 15 minutes, 2 hours, and 8 hours after application, when compared with the 1,3-propanediol 15%;

v. The combination of 1,3-propanediol + butylene glycol + glycerol provided skin hydration significantly ($p < 0.05$) higher, when compared with the 1,3-propanediol + butylene glycol: 1,3-propanediol 5% + butylene glycol 5% + glycerol 5% provided skin hydration significantly ($p < 0.05$) higher after 15 minutes, 2 hours, and 8 hours of application, when compared with the 1,3-propanediol 5% + butylene glycol 5%. The same result was observed for the same combinations with a concentration of 10% and 15% of 1,3-propanediol.

vi. The combination of 1,3-propanediol 10% + butylene glycol 5% + glycerol 5% provided skin hydration significantly ($p < 0.05$) higher after 15 minutes of application, when compared with the 1,3-propanediol 10% + glycerol 5%. The same result was observed for the same combination with a concentration of 15% of 1,3-propanediol.

(b) Comparison between the same combination of humectant and different concentration of 1,3-propanediol.

i. 1,3-propanediol 15% provided skin hydration significantly ($p < 0.05$) higher after 15 minutes and 2 hours of application, when compared with the 1,3-propanediol 5%, and provided skin hydration significantly ($p < 0.05$) higher after 15 minutes, 2 hours, and 8 hours of application, when compared with the 1,3-propanediol 10%.

ii. 1,3-propanediol 10% + butylene glycol 5% provided skin hydration significantly ($p < 0.05$) higher after 15 minutes of application, when compared with the 1,3-propanediol 5% + butylene glycol 5%.

iii. 1,3-propanediol 10% + glycerol 5% provided skin hydration significantly ($p < 0.05$) higher after 15 minutes of application, when compared with the combination of 1,3-propanediol 5% + glycerol 5%; 1,3-propanediol 15% + glycerol 5% provided skin hydration significantly ($p < 0.05$) higher after 15 minutes of application, when compared with the combination of 1,3-propanediol 5% + glycerol 5%.

iv. 1,3-propanediol 10% + butylene glycol 5% + glycerol 5% provided skin hydration significantly ($p < 0.05$) higher after 15 minutes of application, when compared with the combination of 1,3-propanediol 5% + butylene glycol 5% + glycerol 5%; 1,3-propanediol 15% + butylene glycol 5% + glycerol 5% provided skin hydration significantly ($p < 0.05$) higher after 15 minutes of application, when compared with the combination of 1,3-propanediol 5% + butylene glycol 5% + glycerol 5%.

Table II shows the percentage increase in skin hydration provided by all combinations of humectants with different concentrations of 1,3-propanediol, relative to the baseline capacitance measurement obtained prior to the application of the humectants.

Table II

The percentage increase in skin hydration due to the addition of humectants, relative to the baseline capacitance measurement obtained prior to the application of the humectants

Humectants	Increase in skin hydration (%)		
	After 15 minutes	After 2 hours	After 8 hours
propanediol 5%	23.8 ± 5.6	17.1 ± 2.8	11.5 ± 2.0
propanediol 10%	31.6 ± 2.3	11.7 ± 2.5	6.8 ± 1.8
propanediol 15%	55.0 ± 6.8	28.9 ± 4.1	16.1 ± 3.1
propanediol 5% + butylene glycol 5%	30.9 ± 6.7	16.7 ± 4.1	9.2 ± 2.3
propanediol 10% + butylene glycol 5%	50.8 ± 8.4	12.8 ± 2.8	6.8 ± 1.8
propanediol 15% + butylene glycol 5%	54.3 ± 8.6	26.3 ± 5.3	8.3 ± 2.1
propanediol 5% + glycerol 5%	46.5 ± 6.5	42.8 ± 4.0	27.2 ± 2.5
propanediol 10% + glycerol 5%	66.2 ± 5.2	30.3 ± 3.1	20.9 ± 2.9
propanediol 15% + glycerol 5%	74.8 ± 6.2	48.6 ± 5.0	30.3 ± 4.4
propanediol 5% + glycerol 5% + butylene glycol 5%	57.9 ± 4.9	41.1 ± 3.1	21.9 ± 3.5
propanediol 10% + glycerol 5% + butylene glycol 5%	90.2 ± 9.4	34.5 ± 2.6	19.5 ± 2.6
propanediol 15% + glycerol 5% + butylene glycol 5%	101.6 ± 12.8	50.2 ± 8.2	25.7 ± 3.0

Note: Data are mean ± SEM, n = 10 participants for each study group.

Skin barrier:

A significant decrease ($p < 0.05$) in skin TEWL was found after 15 minutes, 2 hours, and 8 hours of application of the 1,3-propanediol in all concentrations and in all combinations (with butylene glycol or glycerol or both), relative to the TEWL measurement prior to the application of the humectants. The same results were observed in the comparison with the untreated area.

Figure 5 shows the decrease in TEWL after the application of four different combinations of humectants, relative to the baseline TEWL measurement obtained prior to the application of the humectants.

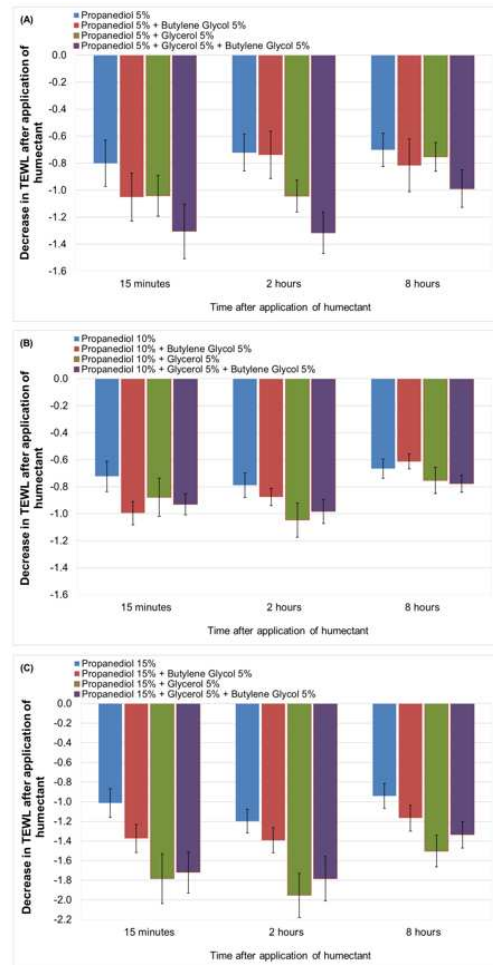


Figure 5. Decrease in TEWL after the application of different combinations of humectants, relative to the baseline TEWL measurement obtained prior to the application of the humectants. Humectants applied comprised (A) combination with 5% of 1,3-propanediol; (B) combination with 10% of 1,3-propanediol; (C) combination with 15% of 1,3-propanediol. Data are mean $\pm$ SEM, n = 10 participants for each group.

The statistical significance of the humectant combination on the skin barrier function was considered in two ways:

(a) Comparison between different combinations of humectant and the same concentration of 1,3-propanediol:

- i. 1,3-propanediol 15% + glycerol 5% decreased TEWL significantly ($p < 0.05$) more after 15 minutes, 2 hours, and 8 hours of application, when compared with the 1,3-propanediol 15%; 1,3-propanediol 15% + glycerol 5% decreased TEWL significantly ($p < 0.05$) more after 2 hours of application, when compared with the 1,3-propanediol 15% + butylene glycol 5%;
- ii. 1,3-propanediol 5% + butylene glycol 5% + glycerol 5% decreased TEWL significantly ($p < 0.05$) more after 2 hours of application, when compared with the 1,3-

propanediol 5%; 1,3-propanediol 15% + butylene glycol 5% + glycerol 5% decreased TEWL significantly ($p < 0.05$) more after 15 minutes of application, when compared with the 1,3-propanediol 15%.

(b) Comparison between the same combination of humectant and different concentration of 1,3-propanediol.

i. 1,3-propanediol 15% decreased TEWL significantly ($p < 0.05$) more after 2 hours of application, when compared with the 1,3-propanediol 5% and 1,3-propanediol 10%.

ii. 1,3-propanediol 15% + butylene glycol 5% decreased TEWL significantly ($p < 0.05$) more after 2 hours of application, when compared with the 1,3-propanediol 5% + butylene glycol 5%, and after 2 and 8 hours of application when compared with the 1,3-propanediol 10% + butylene glycol 5%.

iii. 1,3-propanediol 15% + glycerol 5% decreased TEWL significantly ($p < 0.05$) more after 15 minutes, 2 hours, and 8 hours of application, when compared with the combination of 1,3-propanediol 5% + glycerol 5%; 1,3-propanediol 15% + glycerol 5% decreased TEWL significantly ($p < 0.05$) more after 15 minutes, 2 hours, and 8 hours of application, when compared with the combination of 1,3-propanediol 10% + glycerol 5%;

iv. 1,3-propanediol 15% + butylene glycol 5% + glycerol 5% decreased TEWL significantly ($p < 0.05$) more after 15 minutes, when compared with the 1,3-propanediol 5% + butylene glycol 5% + glycerol 5%, and after 15 minutes, 2 hours, and 8 hours of application when compared with the 1,3-propanediol 10% + butylene glycol 5% + glycerol 5%.

Table III shows the percentage decrease in skin TEWL provided by all combinations of humectants with different concentrations of 1,3-propanediol, relative to the baseline TEWL measurement obtained prior to the application of the humectants.

Table III

The percentage decrease in skin TEWL due to the addition of humectants, relative to the baseline TEWL measurement obtained prior to the application of the humectants.

Humectants	Decrease in TEWL (%)		
	After 15 minutes	After 2 hours	After 8 hours
propanediol 5%	5.5 ± 1.0	5.2 ± 1.1	5.0 ± 0.8
propanediol 10%	5.5 ± 0.7	5.9 ± 0.7	5.0 ± 0.6
propanediol 15%	6.9 ± 1.0	8.2 ± 0.8	6.5 ± 0.9
propanediol 5% + butylene glycol 5%	7.7 ± 1.2	5.4 ± 1.3	6.1 ± 1.4
propanediol 10% + butylene glycol 5%	7.5 ± 0.7	6.6 ± 0.5	4.6 ± 0.5
propanediol 15% + butylene glycol 5%	9.4 ± 0.9	9.6 ± 0.8	8.0 ± 0.8
propanediol 5% + glycerol 5%	7.7 ± 1.0	7.7 ± 0.8	5.6 ± 0.8
propanediol 10% + glycerol 5%	6.6 ± 1.1	7.8 ± 0.9	5.6 ± 0.7
propanediol 15% + glycerol 5%	12.0 ± 1.4	13.2 ± 1.3	10.2 ± 1.0
propanediol 5% + glycerol 5% + butylene glycol 5%	9.8 ± 1.5	10.0 ± 1.3	7.5 ± 1.1
propanediol 10% + glycerol 5% + butylene glycol 5%	7.0 ± 0.6	7.3 ± 0.6	5.9 ± 0.5
propanediol 15% + glycerol 5% + butylene glycol 5%	11.8 ± 1.3	12.3 ± 1.4	9.2 ± 0.9

Note: Data are mean ± SEM, n = 10 participants for each study group.

Safety assessment

No adverse events related to the application of the products were reported by the dermatologist throughout the study, and no subject reported any discomfort sensation or skin disorders during the study.

DISCUSSION

The study aimed to assess the effect of different concentration of 1,3-propanediol, applied alone or in combination with butylene glycol and/or glycerol, on skin properties. The evaluation of skin hydration was conducted using a Corneometer® CM825, while skin barrier function was assessed using a Tewameter® TM300. Tolerance of the various humectants was evaluated by a dermatologist.

Among the cohort of 30 female research subjects included in the study, no adverse reactions were reported or observed.

The findings demonstrated a statistically significant hydration effect of 1,3-propanediol. This was evidenced by an increase in skin capacitance across all concentrations and combinations (with butylene glycol and/or glycerol), relative to the hydration levels prior to the addition of any humectant. This effect was also observed in the improvement of skin barrier function, as indicated by a decrease in skin trans epidermal water loss (TEWL).

The capacitance evaluation showed that while the addition of butylene glycol to 1,3-propanediol did not significantly enhance the hydration performance of 1,3-propanediol alone, the addition of glycerol did. Furthermore, when comparing the combinations of 1,3-propanediol with glycerol and 1,3-propanediol with butylene glycol, it was evident that the combination of 1,3-propanediol with glycerol exhibited greater effectiveness in enhancing skin hydration. This finding indicates that glycerol possesses superior skin hydration properties than butylene glycol. Glycerol is widely used in pharmaceutical and cosmetic formulations due to its favorable emollient and humectant properties, attributed to its hygroscopicity nature (17). It has the ability to diffuse into the stratum corneum and retain water within the skin (11). The skin moisturizing effects of glycerol are influenced by the amount of the absorbed humectant in the stratum corneum as well as its concentration profile (18).

The most favorable combination of humectants for skin hydration purpose was 1,3-propanediol + butylene glycol + glycerol. The variation in the concentration of the 1,3-propanediol from 5% to 10% and 15%, did not however significantly increase skin hydration. These results suggest that using a combination of ingredients with a low concentration is preferable to using a single ingredient, such as 1,3-propanediol, at a high concentration.

When considering the skin barrier, it was found that the application of 1,3-propanediol at a concentration of 15%, either alone or in combination with other humectants, reduced TEWL. The addition of glycerol improved the performance of 1,3-propanediol 15% alone, from 15 minutes to 8 hours after application. The combination with glycerol also outperformed the combination of 1,3-propanediol 15% + butylene glycol after 2 hours.

Despite the evidence of the effectiveness of humectants in improving skin barrier function after 15 minutes, 2 hours, and 8 hours of application, when compared with the baseline and the untreated area, no combination of humectants significantly reduced TEWL relative to the other combinations. While differences were observed between the concentrations of 1,3-propanediol and/or between the combinations of humectants, these differences were minor when compared with the results observed in the assessment of skin hydration.

The proper choice of humectants tends to influence the hydration performance of a cosmetic formulation. Understanding how humectants act on the stratum corneum when

applied alone or in combination is an important tool in developing more effective cosmetic formulations.

CONCLUSION

The overall results showed that the humectants evaluated in this study significantly increased skin hydration and significantly reduced TEWL throughout the 8-hour time course.

Furthermore, the increase in 1,3-propanediol concentration, in conjunction with its combination with glycerol, resulted in both enhanced hydration and improved skin barrier function.

Understanding the mechanism through which cosmetic ingredients interact with the stratum corneum is important for the development of effective moisturizing formulations. This knowledge assists in creating an optimal combination of ingredients to achieve maximum skin hydration. By determining how these ingredients work, cosmetic formulators can create moisturizers that effectively penetrate the skin and provide long-lasting hydration.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES).

The authors thank Espaço da Escrita – Pró-Reitoria de Pesquisa – UNICAMP – for the language services provided

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could influence the work reported in this article.

ETHICAL APPROVAL STATEMENT

All procedures were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation, in accordance with the Good Clinical Practice and the Declaration of Helsinki. informed written consent was obtained from all the subjects for being included in the study.

REFERENCES

1. Vyumvuhore R, Michael-Jubeli R, Verzeaux L, Boudier D, et al. Lipid organization in xerosis: the key of the problem?. *International journal of cosmetic science*. 2018;40(6):549-554.

2. Barco D, Giménez-Arnau A. Xerosis: a dysfunction of the epidermal barrier. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. 2008;99(9):671-682.
3. Draelos ZD. The science behind skin care: moisturizers. *Journal of cosmetic dermatology*. 2018;17(2):138-144.
4. Nolan K, Marmur E. Moisturizers: reality and the skin benefits. *Dermatologic therapy*. 2012;25(3): 229-233.
5. Spencer TS. Dry skin and skin moisturizers. *Clin Dermatol*.1988;6:24-28.
6. Loden M. The clinical benefit of moisturizers. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2005;19(6):672-688.
7. Rawlings AV, Canestrari DA, Dobkowski B. Moisturizer technology versus clinical performance. *Dermatologic therapy*.2004;17:49-56.
8. Schnittger SF. Multifunctional Ingredients. In: *Cosmetic Microbiology: A Practical Approach*. CRC Press. 2020:45-52.
9. Durham RF, Miller R, Desalvo, J W. Natural glycol replacement for hair and skin care. *Pers. Care*. 2010: 73-76.
10. Durham RF, Care H. Improving dandruff shampoo via biobased 1,3-propanediol. *Personal Care*. 2014:77-79.
11. Fluhr JW, Darlenski R, Surber CBJ. Glycerol and the skin: holistic approach to its origin and functions. *British Journal of Dermatology*. 2008;159(1): 23-34.
12. Fluhr, JW., Bornkessel, A., & Berardesca, E. (2005). glycerol—just a moisturizer? Biological and biophysical effects. In *Dry Skin and Moisturizers*. CRC Press. 2005: 243-260.
13. Cosmetic Ingredient Review (Organization). Final report of the safety assessment of butylene glycol, hexylene glycol, ethoxydiglycol, dipropylene glycol. *J Am Coll Toxicol*. 1985; 4(5): 223-248.
14. Tomiie, A., Shinozaki, M., Yamada, T., & Kuriyama, J. Moisturizing effects of diglycerol combined with glycerol on human stratum corneum. *Journal of Oleo Science*. 2016; 65(8): 681-684.
15. Robert, M., Durham, RF. Bio-based propanediol boosts preservative efficacy. *Personal Care*. 2012;1: 1-4.
16. Rogiers V. EEMCO Guidance for the Assessment of Transepidermal Water Loss in Cosmetic Sciences. *Skin pharmacol. physiol*. 2001;14(2):117-128.
17. Atrux-Tallau N, Romagny C, Padois K, Denis A, et al. Effects of glycerol on human skin damaged by acute sodium lauryl sulphate treatment. *Archives of dermatological research*. 2010; 302(6): 435-441.
18. Okamoto T, Inoue H, Anzai S, Nakajima H. Skin-moisturizing effect of polyols and their absorption into human stratum corneum. *Journal of Cosmetic Science*. 1998; 49(1): 57-58.

6.3. Discussão

Conforme os resultados publicados no artigo 3, a aplicação do 1,3-propanediol em todas as concentrações avaliadas, e em todas as combinações, foi capaz de proporcionar aumento na hidratação e melhora na função da barreira cutânea por até 8 horas. O aumento na concentração do 1,3-propanediol potencializou o aumento da hidratação e a melhora da função da barreira da pele.

A combinação com o glicerol contribuiu tanto para o aumento da hidratação da pele, quanto para a melhora da função de barreira. A combinação de umectantes que apresentou a melhor performance hidratante foi a 1,3-propanediol + glicerol + butilenoglicol. Assim, o sistema umectante selecionado para compor a formulação teste foi o 1,3-propanediol 15% + glicerol 5% + butilenoglicol 5%.

7.CAPÍTULO III: Desenvolvimento e avaliação da estabilidade da formulação teste

7.1. Materiais e métodos

7.1.1. Composição e preparo da formulação teste

A Tabela 1 apresenta a composição e função de cada ingrediente da formulação teste.

Tabela 1. Composição quali-quantitativa da formulação teste.

Fase	Ingrediente (<i>INCI name</i>)	Função	Concentração (%)
A	Caprylic/Capric Triglyceride	Emoliente	7,00
	Cetyl Alcohol	Emoliente	2,00
	PEG-8 Stearate (and) Glyceryl Stearate (and) Cetearyl Alcohol (and) Sorbitan Oleate	Emulsificante	2,00
	Squalane	Emoliente	1,00
	Pentaerythrityl Tetra-di-t-butyl Hydroxyhydrocinnamate	Antioxidante	0,10
B	Propanediol (1,3-propanediol)	Umectante	15,0
	Butylene Glycol	Umectante	5,0
	Glycerin	Umectante	5,0
	Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer	Emulsificante polimérico	1,20
	Disodium EDTA	Quelante	0,10
	Aqua	Veículo	Q.S. 100
C	Isononyl isononanoate	Éster emoliente	3,00
	Cyclopentasiloxane	Silicone volátil	2,0
	Phenoxyethanol (and) Ethylhexylglycerin	Conservante	0,50
	Parfum	Modificador organoléptico	0,10

Legenda: INCI name = *International Nomenclature of Cosmetic Ingredients* / Nomenclatura Internacional de Ingredientes Cosméticos / Q.S. = quantidade suficiente

A fase oleosa (A) e aquosa (B) foram aquecidas separadamente à temperatura de 75°C. Em seguida, a fase A foi vertida lentamente sobre a fase B sob agitação constante e contínua de 800 rpm em agitador magnético, mantendo o aquecimento por 3 minutos, e após manteve-se a agitação por mais 5 minutos sem aquecimento. A fase adicional (C) foi incorporada quando a emulsão atingiu temperatura de 40°C e retornou à agitação por mais 10 minutos (91). O pH da emulsão foi ajustado com solução de hidróxido de sódio (NaOH) a 1%.

7.1.2. Estabilidade acelerada da formulação

O teste de estabilidade acelerada da formulação foi realizado segundo o Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos da Anvisa (92).

As amostras da formulação foram acondicionadas em frascos de vidro neutro, transparente e com tampa para garantir a vedação. Após, as amostras foram armazenadas em triplicata nas seguintes condições ambientais: a) temperatura ambiente; b) aquecimento em estufa a $37 \pm 2^\circ\text{C}$; c) resfriamento em geladeira a $5 \pm 2^\circ\text{C}$. As amostras foram analisadas previamente ao armazenamento e aos 30°, 60° e 90° dias. Os parâmetros avaliados foram: características organolépticas (aspecto, cor e odor), separação de fases por centrifugação e pH.

7.1.2.1. Avaliação organoléptica

As características das amostras foram observadas visualmente verificando a ocorrência de modificações macroscópicas, tais como: separação de fase, formação de grumos, precipitados; bem como a cor e o odor em relação ao padrão estabelecido.

7.1.2.2. Centrifugação

O ensaio de centrifugação foi realizado segundo as recomendações do Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos da Anvisa (92). As amostras foram centrifugadas em tubo de ensaio cônico graduado para centrífuga (Fanem Ltda) com ciclo de 3000 rpm por 30 minutos em temperatura ambiente. Para a centrifugação das amostras foi usada a centrífuga Novatécnica-NT820 com rotor de ângulo fixo (Novatecnica Equipamentos para Laboratórios, São Paulo, Brasil).

7.1.2.3. Determinação do pH

A determinação do pH foi realizada com as amostras diluídas em água destilada (1:10 p/v), homogeneizadas e submetidas à leitura no peagômetro Digimed DM-22 (Digimed Instrumentação Analítica, São Paulo, Brasil).

7.1.3. Microscopia de luz polarizada

A avaliação microscópica de luz polarizada foi utilizada para verificar a presença de cristais líquidos (CL). Após 24 horas do preparo da formulação, uma pequena quantidade da amostra foi colocada sobre a lâmina de vidro e coberta com uma lamínula, e foi submetida à análise no microscópio de luz polarizada em aumento de 200X. As imagens foram capturadas por uma câmera digital acoplada ao microscópio Axio Lab.A1 (Zeiss, Alemanha) e analisadas pelo Software Zeiss Zen.

7.2. Resultados e discussão

7.2.1. Teste de estabilidade acelerada

No teste de estabilidade acelerada foi verificado possíveis sinais de instabilidade da formulação com o ensaio de centrifugação, além das características organolépticas e o pH da formulação.

No teste de centrífuga as amostras foram armazenadas em triplicata na temperatura ambiente, estufa ($37 \pm 2^\circ\text{C}$) e geladeira ($5 \pm 2^\circ\text{C}$) e avaliadas após 30, 60 e 90 dias do preparo. A Figura 8 ilustra as amostras após o teste de centrífuga em cada condição de armazenamento e tempo de avaliação.

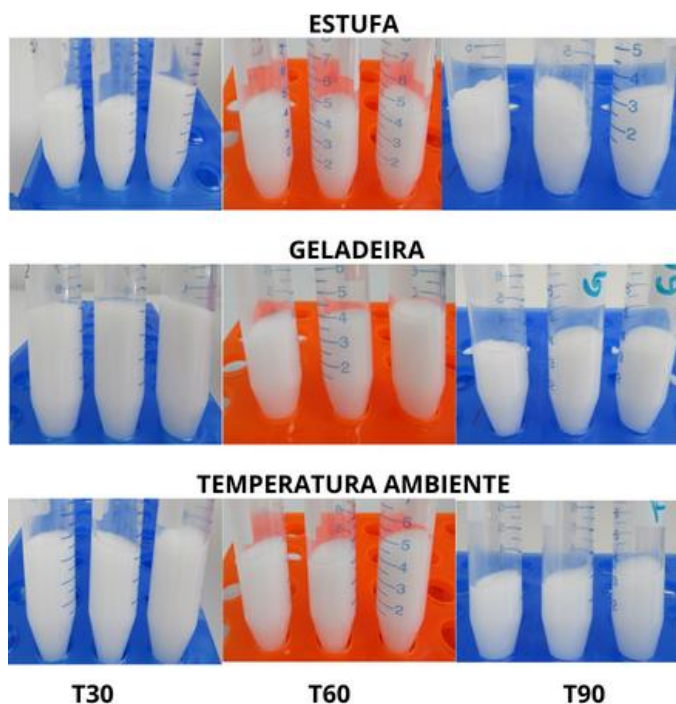


Figura 8. Imagem fotográfica das amostras submetidas ao ensaio de centrifugação.

Durante o período de 90 dias a formulação teste se manteve estável, ou seja, não foi constatado separação de fase, precipitação, formação de *caking*, coalescência, ou quaisquer outros sinais de instabilidade da emulsão após o teste de centrifuga (92). O mesmo resultado foi observado para as amostras submetidas a diferentes condições de armazenamento.

Na avaliação organoléptica a formulação teste se manteve estável, não sendo observada alteração de aspecto, cor e odor ao longo dos 90 dias de estudo para as amostras acondicionadas em temperatura ambiente e estufa. As amostras armazenadas em geladeira apresentaram aspecto levemente mais consistente, mas sem alteração de cor e odor.

O pH da formulação também se manteve estável ao longo do estudo, permanecendo próximo ao pH fisiológico da pele que é de 4,0 a 6,0 (93). A Tabela 2 apresenta os valores médios e o desvio padrão (SD) do pH das triplicatas em cada condição de armazenamento e tempo de avaliação.

Tabela 2. Média $\pm$ SD do pH obtido ao longo do estudo.

Tempo de avaliação	Condição de armazenamento		
	Temperatura ambiente	Estufa ($37 \pm 2^\circ\text{C}$)	Geladeira ($5 \pm 2^\circ\text{C}$)
T0	4.7 ± 0.04	-	-
T30	4.3 ± 0.10	4.7 ± 0.10	4.4 ± 0.22
T60	4.5 ± 0.05	4.8 ± 0.03	4.3 ± 0.03
T90	4.3 ± 0.09	4.7 ± 0.03	4.4 ± 0.04

É importante que o pH da formulação cosmética permaneça próximo ao pH fisiológico da pele para não agredir o manto ácido do EC. Isto garante a integridade da atividade antimicrobiana inata da pele e vários bioprocessos, como descamação e síntese lipídica (94).

7.2.2. Microscopia de luz polarizada

A Figura 9 ilustra a imagem microscópica obtida após 24 horas do preparo da formulação teste onde é possível observar estruturas líquido cristalinas.

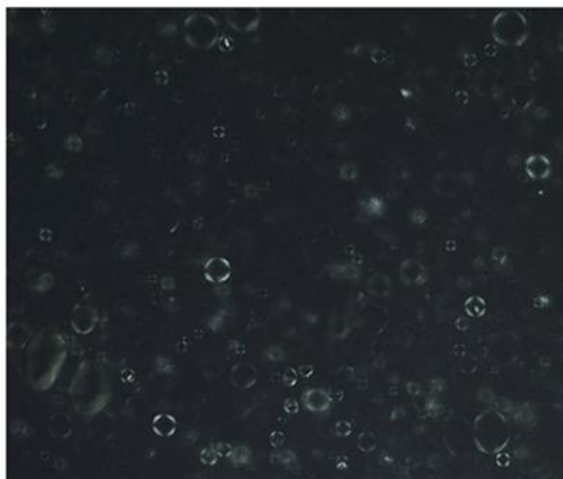


Figura 9 - Imagem microscópica da formulação teste após 24 horas do preparo, em aumento de 200X e luz polarizada.

Os cristais líquidos (CL) são descritos como estruturas de características intermediárias entre o estado sólido e líquido da matéria (95).

A utilização de CL em cosméticos apresenta vantagens funcionais como: estabilização de emulsões, promovem liberação controlada de ativos, incorporação de ativos em matrizes cristalinas líquidas ou mesmo em formulações que os contenham, pois os cristais líquidos protegem as substâncias ativas sensíveis à degradação térmica ou fotodegradação, e promovem aumento da retenção de água no SC proporcionando aumento na hidratação cutânea (96). Além disso, os CL apresentam alta afinidade pela epiderme e podem ser absorvidos no EC, auxiliando na restauração da função da barreira cutânea (97).

7.3. Conclusão

O estudo de estabilidade é fundamental para fornecer informações adequadas para a tomada de decisões sobre o desenvolvimento do produto, em um curto espaço de tempo. Conforme os resultados obtidos no teste de estabilidade concluímos que a formulação teste pode ser considerada estável em diferentes condições climáticas, uma vez que não foram identificados sinais de instabilidade, como separação de fase ou precipitação e alterações organolépticas, na formulação. A presença de cristais líquidos identificados após 24 horas do preparo da formulação também contribui para a estabilidade da fórmula. Assim, a formulação teste foi aprovada no ensaio de estabilidade, podendo ser produzida em maior escala para o ensaio clínico de avaliação da eficácia do produto final.

8. CAPÍTULO IV: Ensaio clínico para avaliação da eficácia da formulação teste

8.1. Casuística e métodos

8.1.1. Delineamento experimental

Foi realizado um estudo clínico aberto, randomizado e controlado com participantes da pesquisa saudáveis (não-diabéticos) e com diabetes tipo I e II, ambos os sexos, todos os fototipos e idade entre 61 e 81 anos. O Anexo VI apresenta os dados dos participantes da pesquisa incluídos no estudo. Os 30 participantes da pesquisa incluídos no estudo foram divididos em dois grupos:

Grupo diabético: 15 participantes da pesquisa com idade entre 61 e 79 anos; 13 (87%) participantes do sexo feminino e 2 (13%) do sexo masculino; 10 (67%) participantes portadores de DM tipo II e 05 (33%) de DM tipo I. Todos os participantes da pesquisa incluídos no grupo diabético finalizaram o estudo.

Grupo saudável (não-diabético): 15 participantes da pesquisa com idade entre 61 e 81 anos; 15 (100%) participantes do sexo feminino; 2 participantes da pesquisa desistiram do estudo e apenas 13 participantes da pesquisa completaram o estudo.

Dos 30 participantes da pesquisa incluídos no estudo, 13 (43%) apresentavam sinais de DP em estágio I e 17 (57%) não apresentavam sinais de DP. Todos os participantes diagnosticados com DP eram do sexo feminino (100%); 05 participantes da pesquisa com diabetes mellitus (38) e 08 participantes da pesquisa saudáveis (62%).

Dos 13 participantes da pesquisa com sinais de DP, 8 (62%) relataram sentir que a pele machuca e sangra com facilidade, 10 (77%) relataram que a pele fica roxa com facilidade e 9 (69%) relataram sentir a pele muito fina.

A avaliação clínica dermatológica constatou que 13 (100%) dos participantes apresentavam atrofia cutânea e pseudocicatrizes, 12 (92%) apresentavam púrpura senil e 2 (15%) apresentavam escoriações superficiais na pele.

Os dois participantes da pesquisa que desistiram do estudo apresentavam sinais de dermatoporose no estágio I. Assim, o estudo foi concluído com 11 participantes da pesquisa com sinais de DP e 17 participantes da pesquisa sem sinais de DP.

8.1.2. Critérios de inclusão

Grupo diabético: Idade entre 60 e 90 anos; ambos os sexos; possuir Diabetes Mellitus tipo I ou II; fototipo I a V; concordância em aderir aos procedimentos e exigências do

estudo; concordância em não realizar tratamentos dermatológicos e/ou estéticos corporais até a finalização do estudo; consentir a participação com a assinatura do TCLE.

Grupo saudável: Idade entre 60 e 90 anos; ambos os sexos; fototipo I a V; concordância em aderir aos procedimentos e exigências do estudo; concordância em não realizar tratamentos dermatológicos e/ou estéticos corporais até a finalização do estudo; consentir a participação com a assinatura do TCLE.

Para a inclusão dos participantes da pesquisa com dermatoporese foi considerado apenas aqueles com o estágio I da síndrome, diagnosticado pela avaliação clínica da dermatologista. O estágio I da dermatoporese consiste no surgimento dos primeiros marcadores da síndrome que são atrofia cutânea, púrpura senil, pseudocicatrices e escoriações superficiais (33).

8.1.3. Critérios de não inclusão

Antecedentes de reações alérgicas, irritação ou sensações de desconforto intensas a produtos de uso tópico: cosméticos ou medicamentos; Marcas cutâneas na área experimental que interfiram na avaliação de possíveis reações cutâneas (distúrbios da pigmentação, má-formações vasculares, cicatrizes, aumento de pilosidade, sardas e verrugas em grande quantidade, queimaduras solares); Pacientes sem condições de retorno para a avaliação clínica; Presença de dermatoses ativas (local ou disseminada) que possam interferir nos resultados do estudo; Uso de anti-inflamatórios não hormonais, corticoides, anti-histamínicos, fotossensibilizante ou imunossupressores até 2 semanas antes do estudo; Exposição solar intensa ou a sessão de bronzamento até 15 dias antes da avaliação inicial; Previsão de vacinação durante a realização do estudo ou até 3 semanas antes do estudo; Tratamento estético ou dermatológico corporal até 4 semanas antes do estudo; Tratamentos hormonais não estáveis nos últimos 3 meses; Pessoas diretamente envolvidas na realização do presente estudo e seus familiares; Estar participando de outro estudo.

8.1.4. Produto de referência

O Umiditá®AI Creme, produzido pela Libbs Farmacêutica LTDA (São Paulo, BR), foi selecionado como produto referência para comparação com os resultados obtidos pela formulação teste. A escolha do produto de referência foi baseada no fato de ser amplamente estabelecido no mercado, não conter petrolato em sua composição e ser frequentemente prescrito por médicos dermatologistas.

Abaixo segue a composição do Umiditá®AI Creme, conforme consulta realizada no site do fabricante. Os ingredientes estão apresentados com a “Nomenclatura Internacional de Ingredientes Cosméticos” (INCI Name).

Composição: *Aqua, Cocoyl Adipic Acid/Trimethylolpropane Copolymer, Glycerin, Dicaprylyl Carbonate, Behenyl Alcohol, Glyceryl Stearate, Phospholipids, Glycine Soja Sterols, Glyceryl Dibehenate, Tribehenin, Glyceryl Behenate, Cetyl Alcohol, Canola Oil, Ammonium Acryloyldimethyltaurate/VP Copolymer, Phenoxyethanol, Butyrospermum Parkii Butter Extract, Physalis Angulata Extract, Caprylic/Capric Triglyceride, Ethylhexylglycerin, Xanthan Gum, Disodium Cetearyl Sulfosuccinate, Disodium EDTA.*

8.1.5. Esquema terapêutico

Os participantes da pesquisa foram orientados a aplicar a formulação teste em um antebraço e dorso da mão (direito ou esquerdo), enquanto o produto de referência deveria ser aplicado na região oposta. Foi solicitado que os participantes aplicassem os produtos em quantidade suficiente para cobrir toda a área de avaliação, duas vezes ao dia, em horários livre (manhã e noite), sempre após a higienização da pele

A determinação do antebraço e dorso da mão de aplicação da formulação teste e do produto de referência foi realizada de forma aleatória entre os lados direito e esquerdo dos participantes.

8.1.6. Métricas e parâmetros avaliados

A pele dos participantes da pesquisa foi avaliada por técnicas instrumentais e de imagem no início do estudo, após 45 e 60 dias de uso dos produtos.

Antes de realizar as medições, os participantes da pesquisa permaneceram em ambiente com temperatura de 20-24°C e umidade relativa de 45-55 % durante 30 minutos para a aclimação.

Para a realização das medidas instrumentais e obtenção das imagens foram demarcados retângulos medindo 2,5 x 4,0 cm². Nos antebraços, a área foi demarcada a 10 cm do pulso, e no dorso das mãos a 3 cm da base do dedo anelar.

8.1.6.1. Avaliação do conteúdo aquoso do estrato córneo

A hidratação do estrato córneo (EC) foi avaliada usando o dispositivo Corneometer® CM825 (Courage & Khazaka Electronic GmbH, Alemanha), que se baseia na medição da capacitância elétrica, que está diretamente relacionada ao conteúdo de água no EC (90). As medidas de capacitância são expressas em unidades arbitrárias (u.a.) variando de 0 (completamente seco) a 120 (completamente encharcado) (98). O valor médio de cinco medições obtidas foi utilizado nos cálculos.

8.1.6.2. Avaliação da função da barreira cutânea

A melhora da função da barreira cutânea foi avaliada através de medições de TEWL com o dispositivo Tewameter® TM Hex (Courage & Khazaka Electronic GmbH, Alemanha). As medidas de TEWL são expressas em g/m²/h (63). O valor médio de três medições obtidas foi utilizado nos cálculos.

8.1.6.3. Avaliação da textura da pele por imagem

A textura da pele foi avaliada através da obtenção de micro-imagens utilizando o dispositivo Visioscan® VC 20plus (Courage & Khazaka Electronic GmbH, Alemanha). Este dispositivo utiliza uma fonte de luz ultravioleta A (UVA) para iluminar a pele e captar a luz que é refletida e emitida devido à fluorescência (61). A rugosidade da pele foi calculada através do parâmetro Rq (*root mean square deviation of the assessed profile*) de acordo com a International Organization for Standardization (ISO) 4287/2002 (99). O parâmetro Rq corresponde ao desvio padrão da distribuição da altura definida no comprimento da amostra. O valor médio Rq calculado a partir de três imagens obtidas foi utilizado nos cálculos.

8.2. Resultados e discussão

Os resultados obtidos no ensaio clínico para avaliação da eficácia da formulação teste foram divididos em dois artigos:

No artigo 4 foram reportados os resultados obtidos no tratamento da pele de pacientes diabéticos comparado aos pacientes saudáveis (não diabéticos), ambos clinicamente diagnosticados sem sinais de dermatoporose em estágio 1.

No artigo 5 foram reportados os resultados obtidos no tratamento da pele de pacientes diabéticos diagnosticados com dermatoporose em estágio 1 comparado aos pacientes saudáveis (não diabéticos) com o mesmo diagnóstico.

8.2.1. Artigo 4 - Effects of a moisturizing formulation on skin hydration, skin barrier function and skin roughness in diabetic patients

O artigo 4 encontra-se em estado de finalização e processo de submissão a um periódico científico a posteriori podendo ainda sofrer alterações até sua versão final.

Abstract

Background: Skin disorders are very common in both type 1 and type 2 diabetes mellitus (DM) patients. Some properties of moisturizing formulations may help mitigate skin damage associated with DM.

Aim: This study aimed to evaluate the effects of a moisturizing formulation on skin hydration, barrier function and roughness on the forearms (sun-protected skin) and on the dorsal hands (sun-exposed skin) of diabetic patients compared to healthy subjects, as well as to compare the effect of this formulation with a reference product.

Material and methods: This comparative and controlled study included 10 diabetic subjects and 10 non-diabetic subjects. Biometric parameters were evaluated using capacitance (indicative of hydration) and transepidermal water loss (TEWL) measurements. Skin images were captured using a microcamera. All assessments were conducted at baseline, and after 45 and 60 days using both moisturizers.

Results: The test formulation, which combined glycerin, butylene glycol and 1,3-propanediol, effectively improved hydration, barrier function, and skin roughness in both diabetic and non-diabetic subjects. Therefore, the test formulation performed comparably to the reference product, which is a moisturizer widely prescribed by dermatologists, in all assessments carried out throughout the study.

Conclusion: This study demonstrates that skincare formulations with high moisturizing efficacy are effective to care for the skin and are desirable for research and development in individuals with diabetes.

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is a common chronic endocrine disorder characterized by insufficient insulin production or impaired utilization of insulin by the organism. Type 2 DM is the most prevalent subtype, comprising over 80% of all DM patients (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2024; Karadag et al, 2018). Type 2 DM is frequently observed in older, overweight and sedentary people; however, an increasing incidence is observed among younger populations, often attributable to lifestyle factors (Karadag et al, 2018).

Skin disorders are very common in both type 1 and type 2 DM patients (de Macedo et al., 2016), with at least 30% individuals exhibiting some type of cutaneous involvement, which may include skin infection and dryness, pruritus and delayed wound healing (Park et al., 2011). Xerosis, characterized by excessive skin dryness, and pruritus are very common dermatological manifestations affecting approximately 25% of diabetics (Behm et al., 2012). Diabetes may also lead to the accumulation of advanced glycosylation end-products (AGEs) within dermal collagen, resulting in comprised mechanical properties of the skin (Sakai et al.,

2005). AGEs are formed by non-enzymatic glycation, a reaction involving the interaction between reducing sugars and amino groups on proteins. These are primarily responsible for more severe damage in patients with Type 2 diabetes (Moraes et al., 2023). Dermatological complications triggered by DM are related to impaired skin homeostasis, which may be caused either by diabetes-induced abnormalities in skin metabolism or by diabetic complications such as vasculopathy and neuropathy (Seirafi et al., 2009).

Moisturizing treatments involve repairing the skin's barrier, retaining and increasing water content, reducing TEWL, restoring the lipid barrier's ability to attract, retain and redistribute water, and preserve skin integrity (Kraft and Lynde, 2005). These moisturizing properties of some cosmetics may help to prevent or reduce the damage caused to the skin by DM.

Some methods are available to analyze the effect of cosmetic products through in vivo skin measurements. Skin hydration can be assessed using techniques based on capacitive measurements, which change according to the amount of water in the skin (Anthonissen et al., 2015). The skin barrier function can be assessed by measuring transepidermal water loss (TEWL). TEWL is measured by estimating the flux density of the water evaporated from the skin surface and is considered to be the most important non-invasive technique to assess the skin barrier function (Gardien et al., 2016). Decreased hydration and an impaired skin barrier can lead to visible changes on the skin surface, and the use of moisturizers can help to prevent or reverse this problem. The characteristics of the skin surface topography represent the three-dimensional profile of the epidermis and adjacent dermal structures. It can be quantified using images captured by a CCD camera and analyzed using a software program capable of calculating skin roughness parameters (Trojahn et al., 2015).

The aim of this study was: a) to investigate baseline differences in hydration, skin barrier function, and skin roughness between diabetic and non-diabetic individuals in sun-protected skin (volar forearm) and sun-exposed skin (dorsal hand); b) to evaluate the effects of the test formulation on skin hydration, transepidermal water loss (TEWL), and skin roughness after treatment in diabetic subjects, and to compare these outcomes with those observed in non-diabetic subjects; c) to compare the efficacy of the test formulation with that of a reference product.

Material and methods

Material

Study population and ethical approval

This study included 10 diabetic subjects and 10 non-diabetic subjects. The subjects did not apply any dermatological or cosmetic products to their forearms and hands for 48 hours prior to the study. The inclusion criteria were (i) aged between 60 and 90 years old, (ii) no history of allergic reactions, irritation, or intense sensations of discomfort with products of topical use.

Exclusion criteria included: (i) presence of active dermatosis (local or spread), (ii) intensive exposure to sunlight or artificial ultraviolet rays up to two weeks before the start of the study, (iii) esthetical and dermatological treatments up to four weeks prior to study, (iv) use of non-hormonal anti-inflammatory drugs, corticoids, antihistamines, photosensitizers or immunosuppressants up to two weeks before the start of the study.

The comparative and controlled study was approved by the Ethics in Research Committee in accordance with research project number 29880820.2.0000.5404, and was conducted in accordance with the Good Clinical Practice and the Declaration of Helsinki. It was registered on a platform for experimental and non-experimental clinical trials under the Clinical Trial Registration RBR-7wqksdc. Written informed consent was obtained from all participants before enrolment.

Test formulation

The test formulation was prepared in an oil-in-water emulsion. The aqueous phase containing a high concentration of humectants; 1,3-propanediol 15% plus (+) butylene glycol 5% + glycerol 5%. The choice of this humectant system was based on a study which demonstrated that the combination of these three humectants was more effective to increase skin hydration than 1,3-propanediol applied alone or in combination with butylene glycol 5% or glycerol 5%. The same study showed that the 1,3-propanediol at a concentration of 15%, either applied alone or in combination with the other humectants, was more effective in reducing TEWL (Pinto et al., 2024). Table 1 lists the composition of the test formulation, including the corresponding supplier. The formulation showed no evidence of separation phase, change in appearance, color or smell, and no significant variation in pH during the study period, when the samples were stored at room temperature, heat condition (37 +/- 2 °C) and cold condition (5 +/- 2 °C).

Table 1 Composition of the test formulation and the corresponding supplier

Ingredient (INCI Name)	Concentration	Supplier
Cetyl alcohol	2.0	Dinâmica Química Contemporânea
Caprylic/Capric Triglyceride	7.0	Fagron
Pentaerythrityl Tetra-di-t-butyl Hydroxyhydrocinnamate	0.1	Basf
Squalane	1.0	Focus Tecnologia Comercial Química

PEG-8 Stearate (and) Glyceryl Stearate (and) Cetearyl Alcohol (and) Sorbitan Oleate	2.0	QuantiQ
Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer	1.2	Lubrizol
Disodium EDTA	0.1	Dinâmica Química Contemporânea
Propanediol (1,3-propanediol)	15.0	Sarfam
Butylene Glycol	5.0	Mapric
Glycerin	5.0	Fagron
Phenoxyethanol (and) Ethylhexylglycerin	0.5	Proserv
Cyclopentasiloxane	2.0	QuantiQ
Isononyl Isononanoate	3.0	Fagron
Parfum	0.1	Vollmens Fragrances
Aqua/Water	56.0	-

The Umiditá® AI Cream (Libbs Farmacêutica LTDA, São Paulo, BR) was chosen as a reference product to compare with the results obtained with the cosmetic formulation developed by the research group.

Methods

Experimental design

On the first day of visit to the study, the subjects were issued samples of the test formulation (Table 1) and the reference product (Umiditá® AI Cream) to use at home. There were four test sites per subject, each measuring 2.5 x 4.0 cm, one on each forearm (volar side, 10cm from the wrist) and one on each dorsal hand (3cm from the base of the ring finger). Each subject was asked to apply the test formulation to one forearm and dorsal hand and the reference product to the other (randomized allocation) twice daily for 60 days.

Capacitance and TEWL measurements and skin surface micro-images were taken before and after 45 days and 60 days of home use of the products. The assessments were performed in a room with controlled temperature at 20-24°C and 45-55% relative air humidity. All test sites were acclimatized to room conditions for 30 minutes prior to the procedures. The ambient

conditions were kept constant during all the execution of the study and permanence of the subjects in the laboratory.

Safety assessment

The acceptability (clinical signs) and tolerability (discomfort sensations) of the test formulation were assessed by a dermatologist at the beginning of the study, after 45 days and 60 days of home use. This evaluation involved observing and documenting any signs of skin irritation, such as erythema (redness), pruritus (itching), burning sensations, or any other skin problems that may have developed on the dorsal hand and forearm. Spontaneous reports of discomfort sensations by the subjects were also recorded and clinically evaluated throughout the study.

Capacitance measurements

Skin hydration was assessed using the Corneometer® CM825 probe (Courage & Khazaka Electronic GmbH, Germany). The Corneometer® is based on capacitance measurements, which vary depending on the water content of the skin. It is said to be the most sensitive instrument for measuring the water content in dry conditions (Westermann et al., 2020). The capacitance is recorded using two charged electrode plates that generate an electric field when in contact with the skin, and the maximum charge generated is the measured capacitance value (Gidado et al., 2022). Capacitance readings are expressed in arbitrary units (a.u.), ranging from 0 (no water) to 120 (completely soaked) (Anthonissen et al., 2015).

Skin hydration was expressed as the mean $\pm$ standard deviation (S.D.) of five capacitance readings taken at each test site of each subject at each assessment time. The percentage (%) increase in skin hydration was calculated by the following equation: $H\% = 100 \times (H \text{ after} - H \text{ before}) / H \text{ before}$, where $H\%$ is percentage increase in skin hydration, $H \text{ after}$ is the hydration after using the moisturizers, and $H \text{ before}$ is the hydration before using the moisturizers.

TEWL measurements

TEWL was determined using the Tewameter® TM Hex probe (Courage & Khazaka Electronic GmbH, Germany), which measures the amount of water lost from the deeper layers of the skin across the SC by passive diffusion. It is a widely used method to assess the skin barrier function (Alexander et. al., 2018). Low TEWL values indicate an intact and healthy barrier, whereas an increase in TEWL usually indicates an impaired skin barrier (Jansen van Rensburg et. al., 2019). TEWL is expressed in grams of water per square meter per hour ($\text{g}/\text{m}^2/\text{h}$) (Berardesca et. al., 2018).

The TEWL rate was expressed as the mean $\pm$ S.D. of triplicate readings taken at each test site of each subject at each assessment time. The equation used to calculate the percentage (%) decrease in TEWL is as follows: $\text{TEWL}\% = 100 \times (W \text{ before} - W \text{ after}) / W \text{ before}$, where

TEWL% is percentage decrease in TEWL rate, W after is the TEWL rate after using the moisturizers, and W before is the TEWL rate before using the moisturizers.

Skin image method

Micro-images of the skin were captured using the Visioscan® VC 20plus (Courage & Khazaka Electronic GmbH, Germany). The Visioscan® uses an ultraviolet A (UVA) light source to illuminate skin and captures light that is reflected and emitted due to fluorescence (Stettler et al., 2021). The skin roughness was calculated using the Rq parameter (root mean square deviation of the assessed profile) according to the International Organization for Standardization (ISO) 4287/2002 (ABNT, 2002). The Rq parameter corresponds to the standard deviation of the height distribution defined on the sample length.

Skin roughness was expressed as the mean $\pm$ S.D. of the Rq parameter calculated from three images taken at each test site of each subject at each assessment time. The percentage (%) decrease in skin roughness was calculated using the following equation: $Rq\% = 100 \times (R \text{ after} - R \text{ before}) / R \text{ before}$, where Rq% is percentage decrease in skin roughness, R after is the roughness after using the moisturizers, and R before is the roughness before using the moisturizers.

Statistical Analysis

Mean values and standard deviations were calculated for all measurements. The normality of the data was assessed using the Shapiro-Wilk test. One-way ANOVA test was used, followed by Tukey's test, to verify the baseline homogeneity among the subjects within each group. For comparisons of skin hydration, TEWL and skin roughness throughout the study (baseline versus post-use), either one-way ANOVA with Dunnett's post-test (if the normality hypothesis was not rejected) or the Friedman test with Dunn's post-test (if the normality hypothesis was rejected) was utilized.

The effects of the test formulation were compared with the reference product, considering the data obtained both within each group (test formulations vs. reference product) and between the groups (diabetic vs. non-diabetic groups). The paired Student's t-test (if the normality hypothesis was not rejected) or Wilcoxon test (if the normality hypothesis was rejected) were used to compare the effect of the products (test formulation vs. reference product). The unpaired Student's t-test (if the normality hypothesis was not rejected) or Mann-Whitney test (if the normality hypothesis was rejected) were used to compare the study groups (diabetic vs. non-diabetic).

Results and discussion

Baseline data

The diabetic group comprised 10 subjects in the 61-79 age range; eight (80%) female and two (20%) males. Six (60%) patients had type II DM and four (40%) had type I DM; Fitzpatrick skin type between II and VI. All subjects in group A completed the study for up to 60 days.

The non-diabetic group consisted of 10 subjects in the 61-78 age range; ten (100%) females; Fitzpatrick skin type between II and V. All subjects in group B completed the study for up to 45 days, but only eight of them completed the study within 60 days.

At baseline, the diabetic group showed a statistically lower ($p < 0.05$) skin hydration, as measured by capacitance, on the forearm compared to the non-diabetic group. However, no significant differences ($p > 0.05$) were found between the study groups in skin hydration on the dorsal hands. Skin barrier function (TEWL measurements) and skin roughness (Rq parameter) at baseline were not significantly different ($p > 0.05$) between the diabetic and non-diabetic groups.

These findings are consistent with a previous study that demonstrated that diabetic subjects often exhibit a reduced hydration state of the SC without any impairment of the barrier function (Sakai et al., 2005). Additionally, *Seirafi et al.* (2009) reported no significant differences in TEWL and skin hydration between diabetic and non-diabetic subjects. The significant difference ($p > 0.05$) in forearm skin hydration between diabetic and non-diabetic subjects reinforces the necessity of studying and characterizing the skin of diabetic patients in order to develop formulations with high moisturizing efficacy that are effective in the care and treatment of skin in individuals with diabetes.

Safety assessment

No adverse events associated with the use of the products were reported by the dermatologist throughout the study, and no subjects reported any sensations of discomfort or experienced skin disorders during the study period.

Skin hydration

A significant increase in skin hydration ($p < 0.05$) was observed on the forearms and dorsal hands of the diabetic and non-diabetic subjects after 45 and 60 days of using the test formulation and the reference product, compared to the baseline hydration levels. Fig. 1A,B illustrates the percentage increase in skin hydration on the forearms and dorsal hands after using the test formulation and the reference product.

No significant differences ($p > 0.05$) were observed between the test formulation and the reference product regarding the enhancement of skin hydration on the dorsal hands and forearms after 45 and 60 days of use in both study groups. These results indicated that the

moisturizing efficacy of the test formulation is comparable to that of the reference product for both diabetic and non-diabetic subjects.

The diabetic group exhibited a statistically greater increase in skin hydration ($p < 0.05$) on the forearm after 60 days of using the test formulation, as well as on the dorsal hand after 45 days of using the reference product, compared to the non-diabetic group. Data presented in Fig. 1A,B illustrated that diabetic subjects experience a more substantial increase in skin hydration on both the dorsal hands and forearms at 45 and 60 days compared to non-diabetic subjects. Maintaining skin hydration is crucial for overall skin health, especially in diabetic individuals who often experience xerosis. Xerosis is a skin condition characterized by dryness that can lead to scaling, fissured skin, and erosions, potentially compromising the skin's barrier function if not properly treated (Pavicic and Korting, 2006). However, limited studies have been conducted on diabetic patients to evaluate whether moisturizing cosmetic treatments can improve or prevent alterations in the physiological properties of diabetic skin.

Skin barrier function

In the diabetic group, a significant decrease in TEWL ($p < 0.05$) was observed on the forearms after 60 days and on the dorsal hands after 45 and 60 days of using the test formulation and the reference product, compared to the baseline TEWL. In the non-diabetic group, a significant decrease in TEWL ($p < 0.05$) was observed on the forearm after 60 days of using the reference product, as well as on the dorsal hand after 60 days of using the test formulation and the reference product, compared to the baseline TEWL.

The percentage decrease in skin TEWL on the forearms and dorsal hands following the use of the test formulation and the reference product is illustrated in Fig. 2A,B. The non-diabetic group presented a slight percentage increase in forearms TEWL after 45 days of using both products; however, this change was not statistically significant ($p > 0.05$). Additionally, the data presented in Fig. 2A,B suggest that both the test formulation and the reference product were more effective in improving the skin barrier function in diabetic subjects compared to the non-diabetic subjects.

No significant differences ($p > 0.05$) were observed between the test formulation and the reference product regarding the enhancement of skin barrier function on the dorsal hands and forearms after 45 and 60 days of use in both study groups. This result indicates that the performance of the test formulation is comparable to the reference product in improving skin barrier function for both diabetic and non-diabetic subjects.

A comparison of the groups revealed that the test formulation provided a statistically greater reduction in TEWL ($p < 0.05$) on the dorsal hands of diabetic subjects after 45 days of use compared to the non-diabetic subjects. Furthermore, the reference product demonstrated a

statistically greater reduction in TEWL ($p < 0.05$) on the forearms of diabetic subjects after 45 days of use compared to the non-diabetic subjects.

There is currently no consensus regarding baseline TEWL in individuals with DM. As mentioned earlier, a study by *Seirafi et al.* (2009) found no significant differences in TEWL between diabetic and non-diabetic subjects. The same result was observed in a study by *Craciun et al.* (2011) which evaluated the levels of TEWL, water content, sebum and skin elasticity in patients with poorly controlled DM and compared them with non-diabetic subjects. A study conducted by *Ibuki et al.* (2018) indicated that baseline TEWL levels were significantly elevated in obese diabetic patients relative to normal controls. In contrast, *Han and Park* (2017) demonstrated that baseline TEWL levels were lower in diabetic patients than the control.

The discrepancies in findings across studies do not clarify whether diabetic patients exhibit an altered skin barrier compared to non-diabetic controls. This variation may also be attributable to differences in the individual health condition, including the duration of diabetes, adequate control of blood glucose levels, the presence of other comorbidities, and other influencing factors.

In our study, the treatment with a test formulation containing a high concentration of humectants provided a significant improvement in skin barrier function, as evidenced by a reduction in TEWL, particularly among diabetic patients. Moisturizers formulated with humectants are designed to enhance the hydration of the SC and are widely used to alleviate symptoms of dryness and improve the barrier function (Lodén, 2016). Previous research has demonstrated that the treatment with humectant-containing moisturizers effectively reduces TEWL in conditions such as ichthyotic, atopic, dry and irritated skin (Lodén, 2001), highlighting the crucial role of humectants in the care and treatment of a fragile skin barrier.

Skin roughness

The test formulation provided a significant reduction in skin roughness ($p < 0.05$) on the dorsal hands and forearms of the diabetic subjects after 45 and 60 days of use, compared to the baseline measurements. In the non-diabetic group, the test formulation also provided a significant reduction in skin roughness ($p < 0.05$) on the forearms after 60 days of use, compared to the baseline values. The reference product provided a significant reduction in skin roughness ($p < 0.05$) on the forearms of the diabetic subjects after 45 and 60 days of use, as well as in non-diabetic subjects after 60 days of use compared to the baseline measurements. However, no significant changes in skin roughness ($p > 0.05$) were found on the dorsal hands of either diabetic and non-diabetic subjects after 45 and 60 days using the reference product. Furthermore, in the non-diabetic group, no significant changes ($p > 0.05$) were observed in skin roughness on the dorsal hands and forearms after 45 and 60 days using either the test formulation and the reference product.

Fig. 3A-C illustrates the skin roughness of the forearm of diabetic subjects at baseline, and after 45 and 60 days using the test formulation. Fig. 4A-C illustrates the skin roughness of the dorsal hand of diabetic subjects at baseline, and after 45 and 60 days using the test formulation.

Fig. 5A,B illustrates the percentage decrease in skin roughness on the forearms and dorsal hands after using the test formulation and the reference product.

No significant differences ($p > 0.05$) were observed between the test formulation and the reference product regarding the reduction of skin roughness on the dorsal hands and forearms of both diabetic and non-diabetic groups after 45 and 60 days of use. These results indicate that the test formulation achieved a level of skin roughness reduction comparable to that of the reference product in both study groups. However, the reference product provided a statistically greater reduction in skin roughness ($p < 0.05$) on the forearms of the diabetic subjects after 45 days of use compared to the non-diabetic subjects. No significant differences ($p > 0.05$) in the reduction of skin roughness on the dorsal hands were observed between the study groups using the reference product. Additionally, there were no significant differences ($p > 0.05$) between the study groups in the reduction of skin roughness on the forearms and dorsal hands when using the test formulation.

Biophysical parameters and skin responses to cosmetic treatments can vary by anatomical site. The morphology of the SC, including its thickness and lipid composition of the barrier, differs across various body regions (Fluhr et al., 2002). Studies conducted by *Sandby-Mølle et al.* (2003) and *Egawa et al.* (2007) reported respectively that the SC thickness on the volar forearm averages $18.3 \pm 4.9 \mu\text{m}$, while on the dorsal hand it averages $29.3 \pm 6.84 \mu\text{m}$. A thinner SC facilitates the penetration of substances through the skin (Dąbrowska et al., 2018).

The volar forearm is considered a sun-protected area and, theoretically, exhibits fewer signs of photoaging. In contrast, the skin on the dorsal hand is more exposed to harsh environments, including UV radiation and frequent exposure to detergents, making it more susceptible to dryness and the adverse effects of photoaging. The results of our study demonstrated that the test formulation was effective in improving the condition of both the forearm and dorsal hand skin of diabetic subjects.

Despite the increasing number of diabetics worldwide and advancements in the development of topical cosmetic products aimed at preventing and treating certain undesirable effects of diabetes, such as xerosis and pruritus, there are few studies investigating the efficacy of these products on the skin of diabetic patients. While moisturizers cannot treat or prevent more severe dermatological conditions commonly associated with diabetic, they can contribute to maintaining healthy skin, enhancing the skin barrier to mitigate potential inflammation or infection, improving the overall appearance, and alleviating discomfort associated with excessive skin dryness. The use of moisturizing cosmetic products containing humectants may

represent a viable therapeutic strategy for managing dry skin and restoring the skin barrier, particularly as pharmacological active ingredients, even when administered topically, can result in side effects in diabetic patients.

Conclusion

The test formulation evaluated in this study, which comprised humectants such as glycerin, butylene glycol, and 1,3-propanediol, was effective in enhancing skin hydration, improving barrier function, and reducing skin roughness in both diabetic and non-diabetic individuals. Although a small statistically significant difference was observed in the skin response between diabetic and non-diabetic subjects following the cosmetic treatment, diabetic subjects exhibited a greater tendency for increased skin hydration, as well as a more pronounced reduction in TEWL and skin roughness on both forearms and dorsal hands after the treatment with the test formulation. The performance of the test formulation is comparable to that of the reference product in all assessments conducted throughout the study. These results are very satisfactory and confirm that the test formulation, designed to provide superior or equivalent efficacy to a moisturizer widely prescribed by dermatologists, has achieved its intended goal while offering a more favorable cost-benefit ratio. These findings are significant, as they may assist formulators in developing effective cosmetic treatments for dry skin, restoring the lipid barrier, and improving skin texture in individuals suffering from skin disorders caused by the presence of diabetes in the organism, contributing to an enhanced quality of life for these patients.

AUTHOR CONTRIBUTION

All authors made substantial contribution to this manuscript and in detail J.R.P.: conceptualization, investigation, methodology, formal analysis and writing; S.A.M.S.: conceptualization, methodology, data curation, review and editing; G.R.L.: conceptualization, supervision, data curation, review and editing. All authors read and approved the final version of the manuscript.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful to the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel, the São Paulo Research Foundation and the National Council for Scientific and Technological Development for supporting this work.

FUNDING

This study was funded by the Coordination of the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES – No. 001); the São Paulo Research Foundation (FAPESP - No. 2020/08516-0); and

the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq – No. 305329/2022-7).

CONFLICT OF INTERESTS STATEMENT

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

References

- ABNT, N., 2002. 4287 Especificações geométricas do produto (GPS)-Rugosidade: Método do perfil-Termos, definições e parâmetros da rugosidade. Associação Brasileira de Normas Técnicas.
- Alexander, H., Brown, S., Danby, S., Flohr, C., 2018. Research techniques made simple: transepidermal water loss measurement as a research tool. *Journal of Investigative Dermatology*. 138 (11), 2295-2300. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.09.001>
- Anthonissen, M., Daly, D., Peeters, R., Van Brussel, M., Fieuws, S., Moortgat, P., Flour, M., Van den Kerckhove, E., 2015. Reliability of Repeated Measurements on Post-Burn Scars with Corneometer CM 825®. *Skin Research and Technology*. 21 (3), 302-312. <https://doi.org/10.1111/srt.12193>
- Behm, B., Schreml, S., Landthaler, M. E. A., Babilas, P., 2012. Skin signs in diabetes mellitus. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 26 (10), 1203-1211. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04475.x>
- Berardesca, E., Loden, M., Serup, J., Masson, P., Rodrigues, L. M., 2018. The revised EEMCO guidance for the in vivo measurement of water in the skin. *Skin Research and Technology*. 24 (3), 351-358. <https://doi.org/10.1111/srt.12599>
- Crăciun, A. E., Moldovan, M., Niță, C., Crăciun, C., Tătaru, A., 2011. Changes in physical properties of skin in patients with insufficient therapeutic controlled diabetes mellitus. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*. 18 (4), 341-346.
- Dąbrowska, A. K., Spano, F., Derler, S., Adlhart, C., Spencer, N. D., Rossi, R. M., 2018. The relationship between skin function, barrier properties, and body-dependent factors. *Skin Research and Technology*. 24 (2), 165-174. <https://doi.org/10.1111/srt.12424>
- de Macedo, G. M. C., Nunes, S., Barreto, T., 2016. Skin disorders in diabetes mellitus: an epidemiology and physiopathology review. *Diabetology & metabolic syndrome*. 8, 1-8.
- Egawa, M., Hirao, T., Takahashi, M., 2007. In vivo estimation of stratum corneum thickness from water concentration profiles obtained with Raman spectroscopy. *Acta dermato-venereologica*. 87 (1), 4-8.

- Fluhr, J. W., Dickel, H., Kuss, O., Weyher, I., Diepgen, T. L., Berardesca, E., 2002. Impact of anatomical location on barrier recovery, surface pH and stratum corneum hydration after acute barrier disruption. *British Journal of Dermatology*. 146 (5), 770-776. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.04695.x>
- Gardien, K. L., Baas, D. C., de Vet, H. C., Middelkoop, E., 2016. Transepidermal water loss measured with the Tewameter TM300 in burn scars. *Burns*. 42 (7), 1455-1462. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2016.04.018>
- Gidado, I. M., Qassem, M., Triantis, I. F., Kyriacou, P. A., 2022. Review of advances in the measurement of skin hydration based on sensing of optical and electrical tissue properties. *Sensors*. 22 (19), 7151. <https://doi.org/10.3390/s22197151>
- Han, S. H., Park, J. W., 2017. Diabetic and sympathetic influences on the water permeability barrier function of human skin as measured using transepidermal water loss: a case-control study. *Medicine*. 96 (45), e8611. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008611>
- Ibuki, A., Kuriyama, S., Toyosaki, Y., Aiba, M., Hidaka, M., Horie, Y., Fujimoto, C., Isami, F., Shibata, E., Terauchi, Y., Akase, T., 2018. Aging-like physiological changes in the skin of Japanese obese diabetic patients. *SAGE Open Medicine*. 6, 2050312118756662. <https://doi.org/10.1177/2050312118756662>
- Jansen van Rensburg, S., Franken, A., Du Plessis, J. L., 2019. Measurement of transepidermal water loss, stratum corneum hydration and skin surface pH in occupational settings: A review. *Skin research and technology*. 25 (5), 595-605. <https://doi.org/10.1111/srt.12711>
- Karadag, A. S., Ozlu, E., Lavery, M. J., 2018. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Clinics in dermatology*. 36 (1), 89-93. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.09.015>
- Kraft, J. N., Lynde, C. W., 2005. Moisturizers: what they are and a practical approach to product selection. *Skin Therapy Lett*. 10 (5), 1-8
- Lodén, M., 2001. Skin barrier function: effects of moisturizers. *Synthesis*. 6 (18), 19.
- Lodén, M., 2016. Treatments improving skin barrier function. *Skin Barrier Function*. 49, 112-122. <https://doi.org/10.1159/000441586>
- Moraes, V. R., Melo, M. O., Maia Campos, P. M., 2023. Evaluation of Morphological and Structural Skin Alterations on Diabetic Subjects by Biophysical and Imaging Techniques. *Life*. 13 (2), 579. <https://doi.org/10.3390/life13020579>
- Park, H. Y., Kim, J. H., Jung, M., Chung, C. H., Hasham, R., Park, C. S., Choi, E. H., 2011. A long-standing hyperglycaemic condition impairs skin barrier by accelerating skin ageing process. *Experimental dermatology*. 20 (12), 969-974. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2011.01364.x>

- Pavicic, T., Korting, H. C., 2006. Xerosis and callus formation as a key to the diabetic foot syndrome: dermatologic view of the problem and its management. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 4 (11), 935-941. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2006.06123.x>
- Pinto, J. R., Monteiro e Silva, S. A., Leonardi, G. R., 2024. Effects of 1, 3-propanediol associated, or not, with butylene glycol and/or glycerol on skin hydration and skin barrier function. *International Journal of Cosmetic Science*. <https://doi.org/10.1111/ics.12911>
- Sakai, S., Kikuchi, K., Satoh, J., Tagami, H., Inoue, S., 2005. Functional properties of the stratum corneum in patients with diabetes mellitus: similarities to senile xerosis. *British Journal of Dermatology*. 153 (2), 319-323. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06756.x>
- Sandby-Møller, J., Poulsen, T., Wulf, H. C., 2003. Epidermal thickness at different body sites: relationship to age, gender, pigmentation, blood content, skin type and smoking habits. *Acta dermato-venereologica*. 83 (6), 410-413 <https://doi.org/10.1080/00015550310015419>
- Seirafi, H., Farsinejad, K., Firooz, A., Davoudi, S.M., Robati, R.M., Hoseini, M.S., Ehsani, A.H., Sadr, B., 2009. Biophysical characteristics of skin in diabetes: a controlled study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 23 (2), 146-149. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2008.02950.x>
- Sociedade Brasileira de Diabetes; Diabetes; Available in: <https://diabetes.org.br/>, accessed in: 09 fev. 2024.
- Stettler, H., Crowther, J., Boxshall, A., Bielfeldt, S., Lu, B., de Salvo, R., Trapp, S., Blenkiron, P., 2021. Biophysical and subject-based assessment of the effects of topical moisturizer usage on xerotic Skin—Part II: Visioscan® VC 20plus imaging. *Cosmetics*. 9 (1), 5. <https://doi.org/10.3390/cosmetics9010005>
- Trojahn, C., Schario, M., Dobos, G., Blume-Peytavi, U., Kottner, J., 2015. Reliability and validity of two in vivo measurements for skin surface topography in aged adults. *Skin Research and Technology*. 21 (1), 54-60. <https://doi.org/10.1111/srt.12156>
- Westermann, T. V., Viana, V. R., Berto Junior, C., Detoni da Silva, C. B., Carvalho, E. L. S., Pupe, C. G., 2020. Measurement of skin hydration with a portable device (SkinUp® Beauty Device) and comparison with the Corneometer®. *Skin Research and Technology*. 26 (4), 571-576. <https://doi.org/10.1111/srt.12833>

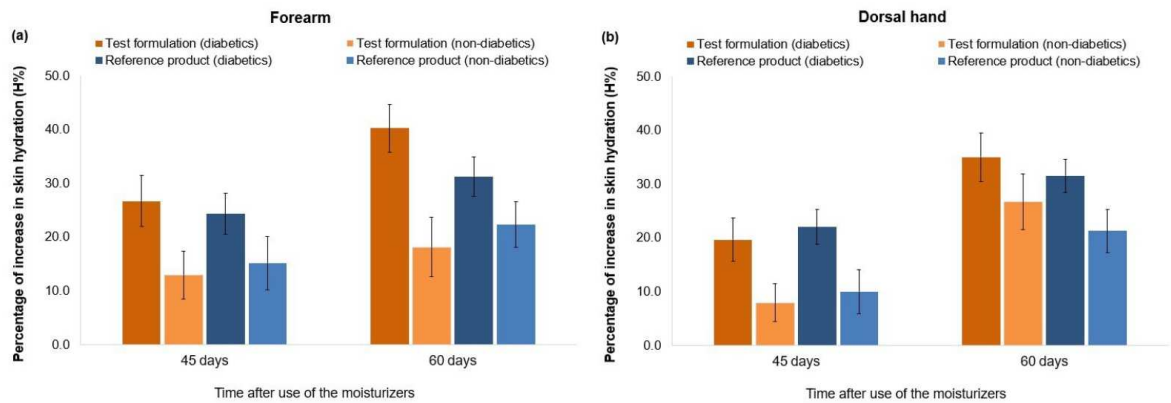


Fig. 1. Percentage increase in skin hydration (A) on forearms and (B) on dorsal hands after using the test formulation and reference product, relative to the baseline hydration. Data are mean $\pm$ SD, $n = 10$ subjects for the diabetic group; $n = 10$ subjects for the non-diabetic group in 45 days and 8 subjects in 60 days.

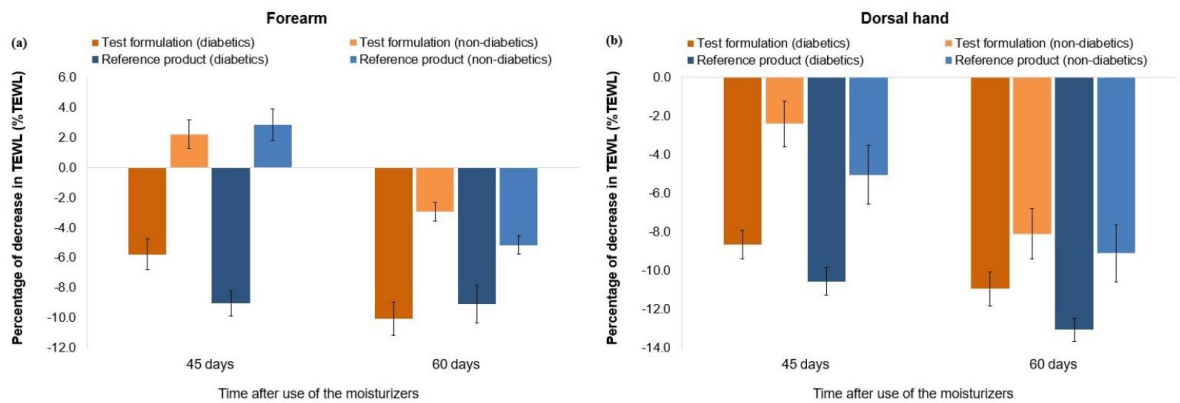


Fig. 2. Percentage decrease in skin TEWL (A) on forearms and (B) on dorsal hands after the use of the test formulation and reference product, relative to the baseline TEWL measurements. Data are mean $\pm$ SD, $n = 10$ subjects for the diabetic group; $n = 10$ subjects for the non-diabetic group in 45 days and 8 subjects in 60 days.

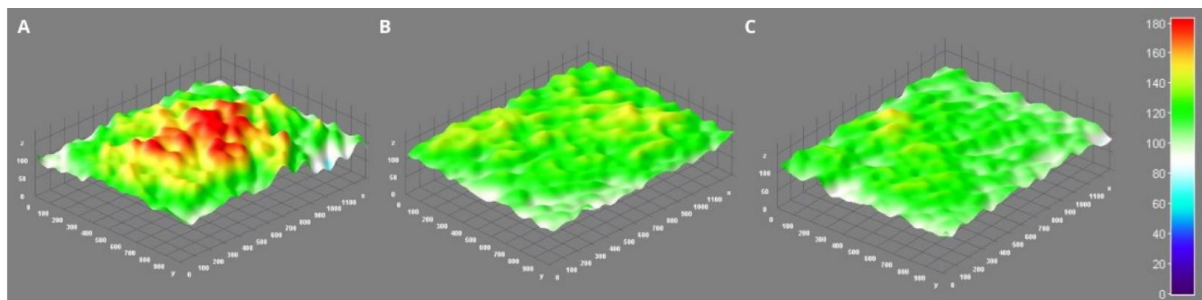


Fig. 3. Illustration of forearm skin roughness in diabetic subjects (A) at baseline, (B) after 45 days and (C) after 60 days using the test formulation. Red-yellow color indicates higher roughness and green-white color indicates lower roughness.

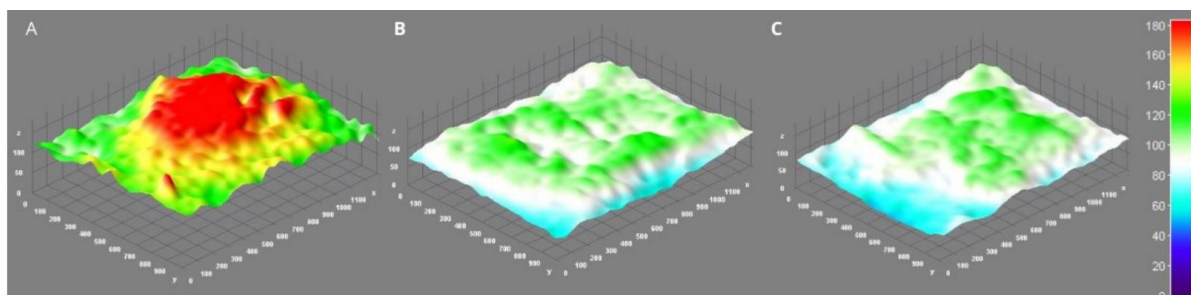


Fig. 4. Illustration of dorsal hand skin roughness in diabetic subjects (A) at baseline, (B) after 45 days and (C) after 60 days using the test formulation. Red-yellow color indicates higher roughness and green-white-blue color indicates lower roughness.

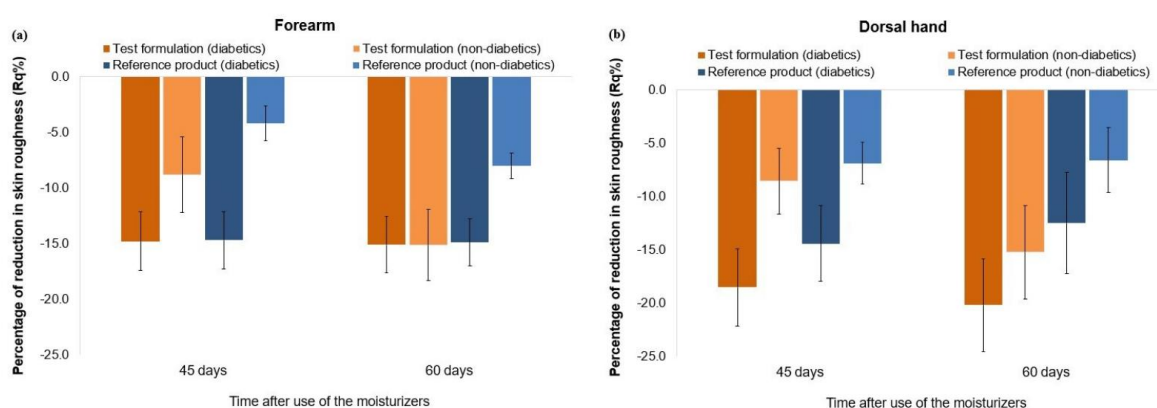


Fig. 5. Percentage decrease in skin roughness on forearms (A) on forearms and (B) on dorsal hands after the use of the test formulation and reference product, relative to the baseline skin roughness. Data are mean $\pm$ SD, $n = 10$ subjects for the diabetic group; $n = 10$ subjects for the non-diabetic group in 45 days and 8 subjects in 60 days.

8.2.2. Artigo 5 - Significance of incorporating moisturizing formulations in the management of dermatoporosis among patients with diabetes mellitus

O artigo 5 encontra-se em estado de finalização e processo de submissão a um periódico científico a posteriori podendo ainda sofrer alterações até sua versão final.

Abstract

Background: Diabetes mellitus and dermatoporosis impair cutaneous homeostasis, leading to severe complications that affect patients' quality of life. Therefore, developing cosmetic therapies that are easy to apply and well accepted, aiming to assist in the treatment of the compromised skin in these individuals.

Aim: The objective was to assess the effect of a moisturizing formulation on improving hydration, skin barrier function, and reducing skin roughness on the sun-protected skin and sun-exposed skin of diabetic individuals compared to healthy individuals, both with stage I dermatoporosis, and to compare this formulation with a reference product.

Methods: This study was conducted with 5 diabetic and 5 non-diabetic subjects, all diagnosed with stage I dermatoporosis. Biophysical measurements, including capacitance (hydration) and transepidermal water loss (barrier function), and micro-imaging (skin roughness), were performed at baseline, after 45 and 60 days of using both products.

Results: The test formulation improved hydration, skin barrier function and skin texture in diabetic subjects with stage I dermatoporosis. While it effectively enhanced hydration in non-diabetic subjects, it did not significantly improve barrier function and texture. The performance of the test formulation was comparable to that of the reference product in all assessments, which is notably satisfactory, given that the comparator is a moisturizer widely prescribed by dermatologists.

Conclusion: The study shows that moisturizing formulations are effective for managing the skin of patients with diabetes and stage I dermatoporosis, highlighting the importance of developing tailored skincare solutions to address the skin challenges faced by this population.

Keywords: moisturizers, dermatoporosis, diabetes mellitus, biophysical measurements, imaging analysis

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is a complex metabolic disorder characterized by persistent hyperglycemia, which has reached epidemic levels, currently affecting approximately 387 million people worldwide [Zaccardi et al., 2016]. Type 1 DM is defined by the autoimmune-mediated destruction of pancreatic β -cells, leading to an absolute deficiency in insulin production [Zaccardi et al., 2016; American Diabetes Association, 2016]. Type 2 DM is primarily attributed to insulin resistance, where target tissues exhibit diminished responsiveness to insulin [Ozougwu et al., 2013]. Skin disorders, such as cutaneous infection, xerosis (dry skin), and pruritus, are very common in both type 1 and 2 DM [de Macedo et al., 2016]. The chronic hyperglycemia, prevalent among diabetic patients, increases the formation

of advanced glycation end products (AGEs), which contribute to skin alterations associated with aging [Da Moura Semedo et al., 2017; Seirafi et al., 2009].

Dermatoporosis refers to a cutaneous syndrome characterized by structural abnormalities within the skin, including alterations in the extracellular matrix (ECM). These changes are marked by a reduction in collagen and elastic fibers, an upregulation of matrix metalloproteins (MMPs), a diminished intradermal concentration of hyaluronic acid (HA), and impaired skin viscoelasticity, all of which contribute to increased skin fragility [Domínguez, et al., 2016]. This syndrome is predominantly associated with advanced age, cumulative solar exposure, and prolonged systemic or topical corticosteroid therapy [Saurat, 2007]. Dermatoporosis can be classified into four clinical stages: Stage I features of pronounced skin atrophy, senile purpura and pseudo scars; Stage II includes all manifestation of Stage I, with the addition of skin lacerations; Stage III is characterized by larger and more numerous lacerations accompanied by delayed wound healing; Stage IV presents with advanced lesions that may lead to dissecting hematomas and potential skin necrosis [Saurat et al., 2017].

There is a lack of literature addressing skin disorders in early-stage diabetes mellitus (DM) and the specific manifestations of dermatoporosis in diabetic patients. The impairment of skin mechanical properties and delayed wound healing are significant concerns affecting both diabetic patients and those with dermatoporosis. These conditions may result in severe complications, including extensive lacerations, the formation of dissecting hematomas, and the development of ulcers, which become infected, and may ultimately necessitate amputation [Quondamatteo, 2014; Kaya and Saurat, 2010]. Thus, it is crucial to investigate whether diabetic patients exhibit increased susceptibility to the development and/or exacerbation of dermatoporosis. A comprehensive understanding of this issue is essential for the formulation of targeted dermatological treatments aimed at preventing and managing skin conditions in a manner that addresses specific needs of these patients.

The objective of this study was: a) to evaluate baseline differences in hydration, skin barrier function, and skin roughness between diabetic and non-diabetic individuals with stage I dermatoporosis in sun-protected skin (volar forearm) and sun-exposed skin (dorsal hand); b) to investigate the effects of a cosmetic formulation on skin hydration, transepidermal water loss (TEWL), and skin roughness after treatment in diabetic subjects with stage I dermatoporosis, and to compare these outcomes with those observed in non-diabetic subjects with stage I dermatoporosis; c) to compare the efficacy of the test formulation with that of a reference product.

Material and methods

Material

Subjects

This comparative, controlled and single-blinded clinical trial enrolled 10 subjects divided into two groups: Group A: five diabetic subjects diagnosed with dermatoporosis in stage I and Group B: five non-diabetic subjects also diagnosed with dermatoporosis in stage I. The subjects did not apply any dermatological or cosmetic products to their forearms and hands for 48 hours prior to the study. The inclusion criteria were (i) aged between 60 and 90 years old, (ii) no history of allergic reactions, irritation, or intense sensations of discomfort with products of topical use. Exclusion criteria included: (i) presence of active dermatosis (local or spread), (ii) intensive exposure to sunlight or artificial ultraviolet rays up to two weeks before the start of the study, (iii) esthetical and dermatological treatments up to four weeks prior to study, (iv) use of non-hormonal anti-inflammatory drugs, corticoids, antihistamines, photosensitizers or immunosuppressants up to two weeks before the start of the study.

Ethical principles

The clinical trial was approved by the Ethics in Research Committee in accordance with research project number 29880820.2.0000.5404 and was conducted following Good Clinical Practice and the Declaration of Helsinki. It was registered on a platform for experimental and non-experimental clinical trials under the Clinical Trial Registration RBR-7wqksdc. Written informed consent was obtained from all participants before enrollment.

Test formulation

The test formulation was prepared as an oil-in-water emulsion. The aqueous phase of the formulation contained a high concentration of humectants: 1,3-propanediol 15% plus (+) butylene glycol 5% + glycerol 5%. The selection of these humectant system was based on a study which showed that 1,3-propanediol at a concentration of 15%, either applied alone or in combination with butylene glycol and/or glycerol, was more effective in reducing TEWL compared to lower concentrations (5% or 10%). Additionally, the combination with butylene glycol 5% + glycerol 5% enhance moisturizing performance (Pinto et al., 2024).

Table 1 lists the composition of the test formulation: Cetyl alcohol and Disodium EDTA were purchase from Dinâmica Química Contemporânea, Caprylic/Capric Triglyceride, Glycerin and Isononyl Isononanoate were obtained from Fagron, Pentaerythrityl Tetra-di-t-butyl Hydroxyhydrocinnamate from Basf, Squalane was purchase from Focus Tecnologia Comercial Química, PEG-8 Stearate (and) Glyceryl Stearate (and) Cetearyl Alcohol (and) Sorbitan Oleate and Cyclopentasiloxane were obtained from QuantiQ, Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer from Lubrizol, Propanediol (1,3-propanediol) from Sarfam, Butylene Glycol from Mapric, Phenoxyethanol (and) Ethylhexylglycerin from Proserv and Parfum was purchase from Vollmens Fragrances.

The Umiditá® AI Cream (Libbs Farmacêutica LTDA, São Paulo, BR) was selected as a reference product for comparison with the results obtained from the test formulation developed for this study.

Table 1 Composition of the test formulation

Ingredient (INCI Name)	Concentration (%)
Aqua/Water	56.0
Propanediol (1,3-propanediol)	15.0
Caprylic/Capric Triglyceride	7.0
Butylene Glycol	5.0
Glycerin	5.0
Isononyl Isononanoate	3.0
Cetyl alcohol	2.0
PEG-8 Stearate (and) Glyceryl Stearate (and) Cetearyl Alcohol (and) Sorbitan Oleate	2.0
Cyclopentasiloxane	2.0
Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer	1.2
Squalane	1.0
Phenoxyethanol (and) Ethylhexylglycerin	0.5
Pentaerythrityl Tetra-di-t-butyl Hydroxyhydrocinnamate	0.1
Disodium EDTA	0.1
Parfum	0.1

Methods

Experimental design

Subjects were issued samples of the test formulation (prepared according to Table 1) and the reference product (Umiditá® AI Cream) for home use. Each subject had four test sites, each measuring 2.5 x 4.0 cm: one on the volar side of each forearm (10 cm from the wrist) and one

on the dorsal side of each hand (3 cm from the base of the ring finger). Subjects were instructed to apply the test formulation to one forearm and one dorsal hand, while applying the reference product to the other arm and hand (randomized allocation), twice daily for 60 days. Biophysical measurements and skin surface micro-images were collected before treatment, as well as after 45 and 60 days of home use of the products.

Safety assessment

The safety and tolerability of the test formulation was assessed by dermatological examination conducted before, during, and after the use of the product. Additionally, adverse events were monitored throughout the study by collecting information from subjects during study visits.

Biophysical measurements

TEWL and capacitance were measured using the Tewameter® TM Hex and the Corneometer® CM825, respectively (Courage & Khazaka Electronic GmbH, Germany). All measurements were conducted in a room maintained at 20 ± 2 °C and $50 \pm 5\%$ relative humidity [Rogiers, 2001]. All test sites were acclimatized to these conditions for 30 minutes prior to assessment.

TEWL can be used to evaluate skin barrier integrity and is defined as the flux density of water diffusing from the dermis and epidermis through the stratum corneum to the skin [Klotz et al., 2022]. This flux density is measured in g/h/m² according to Fick's law [De Paepe et al., 2005]. Skin barrier efficiency was expressed as the mean $\pm$ S.D. of three TEWL readings taken at each test site of each subject at each assessment time.

Capacitance is directly proportional to skin water content; thus, higher levels of hydration in the SC correspond to higher capacitance values [Qassem and Kyriacou, 2019]. Capacitance values are reported in arbitrary units (u.a.) [Berardesca, 1997]. Skin hydration was expressed as the mean $\pm$ standard deviation (S.D.) of five capacitance readings taken at each test site of each subject at each assessment time.

Skin image method

Skin micro-images were captured using the Visioscan® VC 20plus (Courage & Khazaka Electronic GmbH, Germany). Skin roughness was assessed using the *Rq* parameter (root mean square deviation of the assessed profile). The *Rq* parameter represents the standard deviation of the height distribution over the sample length and was calculated according to the International Organization for Standardization (ISO) 4287/2002 [ABNT, 2002]. Skin roughness was expressed as the mean $\pm$ S.D. of the *Rq* parameter calculated from three images taken at each test site of each subject at each assessment time.

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using GraphPad Prism 8.0. Statistical significance was considered at $p < 0.05$. The normal distribution of the data was assessed using the Shapiro-Wilk test. One-way ANOVA with Tukey's post-test was used to verify the baseline homogeneity among the subjects included in each group. The paired, bimodal, t-Student test was used to compare the significance of the change in skin hydration, TEWL and skin roughness throughout the study (baseline versus post-use) and to compare the effect of the products (test formulation vs. reference product). The unpaired t-Student test was used to compare the study groups (diabetic vs. non-diabetic).

Results and discussion

Safety assessment

The test formulation was considered safe and well tolerated. Dermatological examinations showed no adverse, irritant, or allergic skin reactions, and no subjects reported any discomfort or skin disorders during the study.

Baseline data

The diabetic group comprised 5 female subjects, aged 69-77 years, with Fitzpatrick skin type III; 20% had type I DM and 80% had type II DM. The non-diabetic group also included 5 female subjects, aged 69-81 years, with Fitzpatrick skin type II or III. All subjects completed the study, which lasted up to 60 days.

At baseline, measurements of skin physiological functions, including capacitance and transepidermal water loss (TEWL), as well as skin roughness (measured by the Rq parameter), revealed no significant differences ($p > 0.05$) between the diabetic and non-diabetic groups. Similar results were observed for both dorsal hands and forearms. These findings are consistent with previous studies that have evaluated biophysical parameters such as TEWL and skin hydration levels in diabetic and non-diabetic patients, reporting no differences between the groups [Crăciun et al., 2011; Seirafi et al., 2009].

Skin barrier function

Diabetic subjects showed a significant reduction ($p < 0.05$) in TEWL on the forearm after 45 and 60 days of using the test formulation; however, no significant changes ($p > 0.05$) were observed on the dorsal hand. Furthermore, no significant changes ($p > 0.05$) in TEWL were observed in either the forearm and the dorsal hand of the diabetic subjects using the reference product. In the non-diabetic group, there were no significant changes ($p > 0.05$) in TEWL on the forearms and dorsal hand after 45 and 60 days of use of either the test formulation and the reference product. Figure 1 A-B illustrates the variations in TEWL rate on the forearm and dorsal hand

resulting from the use of the test formulation and reference product throughout the study. The percentage (%) change in TEWL rate was calculated using the following equation: $100 \times (\text{baseline TEWL values} - \text{post-treatment TEWL values}) / \text{baseline TEWL values}$.

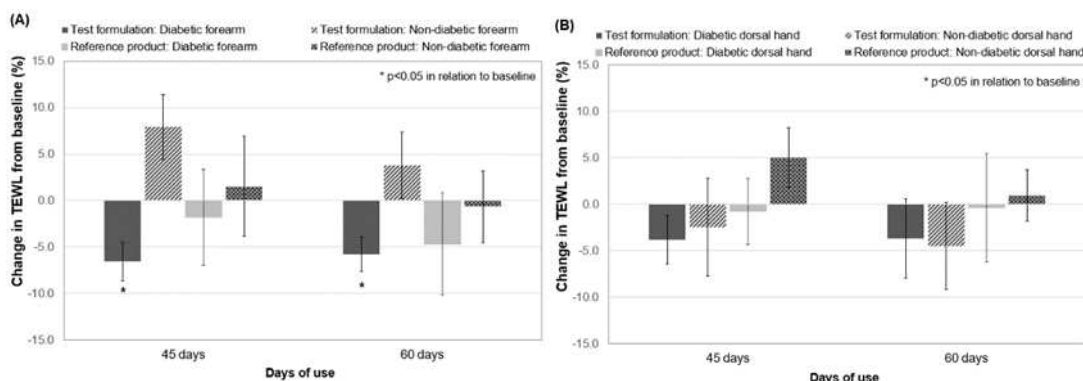


Figure 1. Percentage of change in TEWL rate on the (A) forearm and (B) dorsal hand after 45 and 60 days of use of the products relative to the baseline condition. Data are mean $\pm$ S.E., $n = 05$ subjects for each study group.

Diabetic subjects showed a significant improvement ($p < 0.05$) in skin barrier function on the forearm after 45 and 60 days of using the test formulation compared to the non-diabetic subjects. However, no significant differences ($p > 0.05$) were observed between the test formulation and the reference product regarding improvements in skin barrier function on the forearms and dorsal hands after 45 and 60 days of use for both study groups.

Skin hydration

Diabetic subjects exhibited a significant increase ($p < 0.05$) in skin hydration on both the forearm and dorsal hand after 45 and 60 days of use of both the test formulation and the reference product. Non-diabetic subjects also showed a significant increase ($p < 0.05$) in skin hydration on the forearms after 60 days of using both products. Skin hydration on the dorsal hand increased significantly ($p < 0.05$) after 45 and 60 days of using the test formulation, well as after 60 days using the reference product. Figure 2 A-B illustrates the increase in skin hydration on the forearm and dorsal hand provided by the use of the test formulation and reference product throughout the study. The percentage (%) increase in skin hydration was calculated using the following equation: $100 \times (\text{post-treatment capacitance values} - \text{baseline capacitance values}) / \text{baseline capacitance values}$.

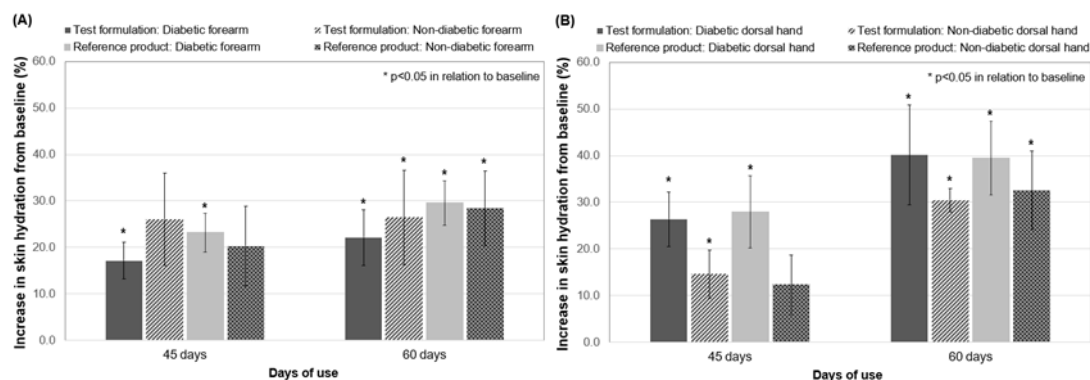


Figure 2. Percentage increase in (A) forearm and (B) dorsal hand skin hydration after 45 days and 60 days of use of the products relative to the baseline hydration. Data are mean $\pm$ standard error (S.E.), $n = 05$ subjects for each study group.

No significant differences ($p > 0.05$) were observed between the study groups regarding the increase in skin hydration on the forearms and dorsal hand after 45 and 60 days of treatment. While statistical differences were not identified, Figure 2 A-B indicates that diabetic subjects had a greater increase in skin hydration on the sun-exposed area compared to the non-diabetic subjects. Furthermore, no significant differences ($p > 0.05$) were noted between the test formulation and the reference product concerning the enhancement of skin hydration on the forearms and dorsal hand after 45 and 60 days of use for both study groups.

Skin roughness

Diabetic subjects exhibited a significant reduction ($p < 0.05$) in skin roughness on the forearm after 60 days of using the test formulation. In contrast, no significant changes ($p > 0.05$) were observed on the dorsal hand of diabetic subjects. No significant changes ($p > 0.05$) in skin roughness were observed in either the forearm and the dorsal hand of the diabetic subjects using the reference product, which was consistent with the findings from the TEWL evaluation. In the non-diabetic group, no significant changes ($p > 0.05$) in skin roughness were detected on the forearms and dorsal hand after 45 and 60 days of using either the test formulation and the reference product. Figure 3 A-B illustrates the changes in skin roughness on the forearm and dorsal hand resulting from the use of the test formulation and reference product throughout the study. The percentage (%) change in skin roughness was calculated using the following equation: $100 \times (\text{baseline Rq values} - \text{post-treatment Rq values}) / \text{baseline Rq values}$.

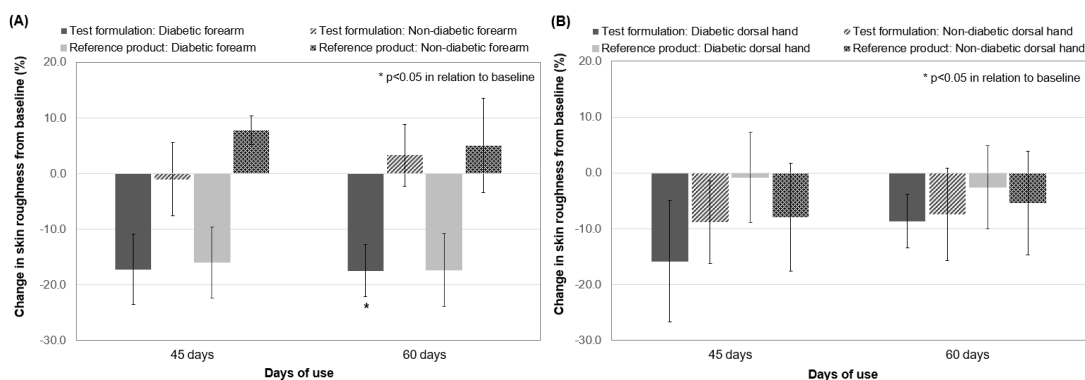


Figure 3. Percentage of change in skin roughness on the (A) forearm and (B) dorsal hand after 45 days and 60 days of use of the products relative to the baseline condition. Data are mean $\pm$ S.E., $n = 05$ subjects for each study group.

Although no statistically significant difference was observed, Figure 3 A indicates a slight increase in forearm skin roughness among non-diabetic subjects after 45 and 60 days of using the both products. In contrast, diabetic subjects demonstrated a significant reduction ($p < 0.05$) in skin roughness on the forearm after 60 days of using the test formulation compared to the non-diabetic subjects. Additionally, diabetic subjects exhibited a significant reduction ($p < 0.05$) in skin roughness on the forearm after 45 days of using the reference product compared to the non-diabetic subjects.

Figure 4A-C illustrates the skin texture of the forearm in diabetic subjects at baseline, and after 45 and 60 days of using the test formulation. Figure 5A-C illustrates the skin texture of the forearm in non-diabetic subjects throughout the treatment with the test formulation.

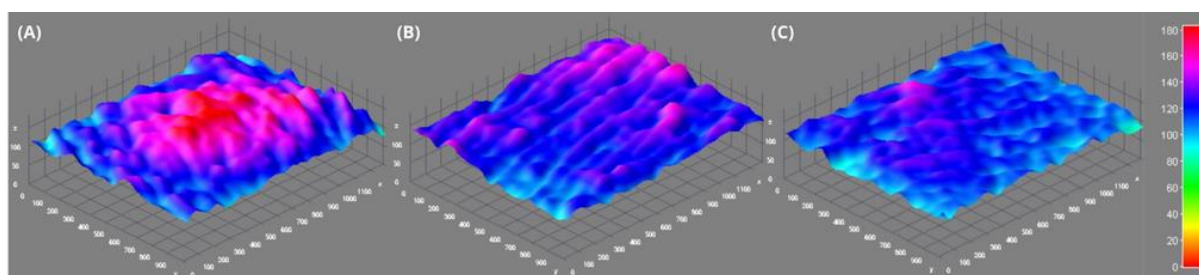


Figure 4. Illustration of forearm skin roughness in diabetic subjects (A) at baseline, (B) after 45 days and (C) after 60 days using the test formulation. Red-pink color indicates higher roughness and dark blue-light blue color indicates lower roughness

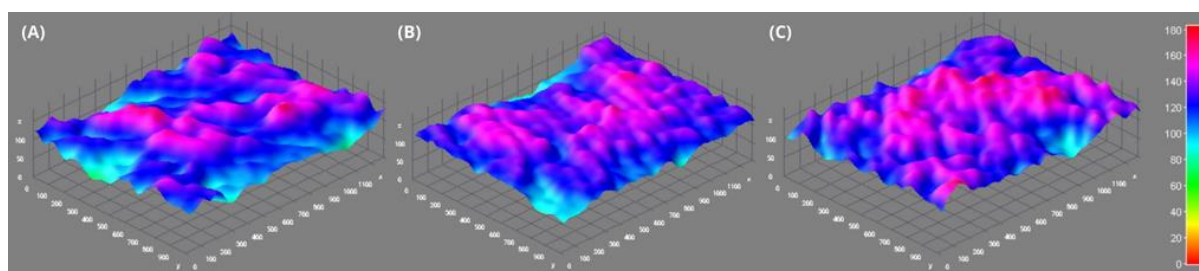


Figure 5. Illustration of forearm skin roughness in non-diabetic subjects (A) at baseline, (B) after 45 days and (C) after 60 days using the test formulation. Red-pink color indicates higher roughness and dark blue-light blue color indicates lower roughness

No significant differences ($p > 0.05$) were observed between the test formulation and the reference product regarding the reduction of skin roughness on the forearms and dorsal hands after 45 and 60 days of use in either study groups.

Discussion

The present study aimed to evaluate the effects of a topical cosmetic formulation on improving hydration, skin barrier function, and skin texture in diabetic and non-diabetic subjects diagnosed with stage I dermatoporosis. Dermatoporosis (DP) is a term that has been used since 2007 to describe the clinical manifestations resulting from a syndrome of chronic skin fragility and insufficiency [Kaya and Saurat, 2010]. Among the molecular mechanisms implicated in DP, the reduction in the HA concentration in the ECM is a primary factor that destabilizes intracellular structures and compromises collagen and elastin fibers, leading to a significant decrease in the mechanical resistance of the skin [Kaya and Saurat, 2010; Domínguez, 2016]. Currently, there is no evidence to support that diabetic patients are more susceptible to the development or exacerbation of clinical signs of DP. Nevertheless, the literature suggests that both individuals with DP and those with diabetes demonstrate a decline in the mechanical properties of the skin and disruptions in epidermal homeostasis [Kaya and Saurat, 2007; Seirafi, 2009]. These alterations may consequently lead to an increased incidence of skin lacerations due to trauma and delayed wound healing process [Kaya et al., 2018; Seirafi, 2009]. This highlights the importance of proper management of dermatoporotic skin, especially in diabetic patients, to prevent clinical conditions that can lead to severe complications such as necrosis and amputations.

The findings of this study demonstrated that the diabetic patients with DP exhibited a more favorable response to cosmetic treatment, particularly to the test formulation, when compared to non-diabetic individuals with DP. Diabetic subjects demonstrated a significant enhancement in skin barrier function on the forearm after 45 and 60 days of treatment, along with a notable reduction in forearm skin roughness after 60 days of using the test formulation, relative to the

non-diabetic group. The reduction in roughness is particularly relevant as it suggests an improvement in skin texture, which can contribute to overall skin health. Furthermore, these results indicate that sun-protected skin showed a more pronounced response to the cosmetic intervention compared to sun-exposed skin, as no significant improvements in the barrier function and skin texture were noted in the dorsal hands for both study groups. The results obtained may be attributed to the variation in the thickness of the stratum corneum (SC) between the forearm and dorsal hand regions. The average thickness of the SC in the volar forearm is $18.3 \pm 4.9 \mu\text{m}$, whereas in the dorsal hand it is $29.3 \pm 6.84 \mu\text{m}$ [Sandby-Mølle et al., 2003; Egawa et al., 2007]. A thinner stratum corneum is associated with greater skin permeability [Dąbrowska et al., 2018], which may influence the effectiveness of topical cosmetic treatment. Interestingly, while diabetic patients showed a notable improvement in skin hydration on both the forearm and dorsal hand after 45 and 60 days of using the test formulation, non-diabetic subjects only demonstrated a significant increase in hydration on the forearms after 60 days. This could indicate that diabetic skin, which is often compromised, may respond more favorably to moisturizing treatments.

Additionally, the significant results in the improvement of hydration, barrier function, and skin texture observed in diabetic subjects with stage I dermatoporosis after the use of the test formulation underscore the need for targeted dermatological interventions for this group. Moisturizers that contain a combination of emollient, humectant, and occlusive ingredients are effective in increasing hydration and preventing water loss, thereby enhancing skin barrier function and reducing the need for topical corticosteroid therapy in inflammatory skin disorders [Rajkumar et al., 2023; Weidinger et al., 2018]. The use of topical corticosteroid therapies can lead to adverse effects in diabetic patients; therefore, this approach should be recommended only in very specific situations.

The absence of statistically significant differences between the test formulation and the reference product concerning enhancements in hydration, barrier function, and skin texture in both study groups indicates that, although the test formulation is effective, it may not exceed the performance of the established product. Nevertheless, it can be concluded that the test formulation demonstrates comparable performance to the reference product.

Conclusion.

The test formulation, elaborated after much study with its ingredients, comprising an oil-in-water emulsion with a high concentration of humectants, was effective in improving hydration, skin barrier function and skin texture in diabetic subjects diagnosed with stage I dermatoporosis. The test formulation was effective to provide improvement in skin hydration of the non-diabetic subjects diagnosed with stage I dermatoporosis; however, this group did not show significant improvement in skin barrier function and skin texture. The test formulation

showed performance comparable to the reference product in all assessments conducted throughout the study. This result is quite satisfactory, as it confirms that the test formulation developed to provide a lower cost-benefit ratio and greater economic viability, aimed at reaching a more vulnerable segment of the population, has achieved efficacy equivalent to that of a moisturizer widely prescribed by dermatologists and well established in the dermocosmetic market..The study highlights the importance of developing personalized, affordable skin care formulations for this population, in order to provide a better quality of life and health for these patients

AUTHOR CONTRIBUTION

All authors made substantial contribution to this manuscript and in detail J.R.P.: conceptualization, investigation, methodology, formal analysis and writing; S.A.M.S.: conceptualization, methodology, data curation, review and editing; G.R.L.: conceptualization, supervision, data curation, review and editing. All authors read and approved the final version of the manuscript.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful to the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel, the São Paulo Research Foundation and the National Council for Scientific and Technological Development for supporting this work.

FUNDING

This study was funded by the Coordination of the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES – No. 001); the São Paulo Research Foundation (FAPESP - No. 2020/08516-0); and the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq – No. 305329/2022-7).

CONFLICT OF INTERESTS STATEMENT

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

References

ABNT, N., 2002. 4287 Especificações geométricas do produto (GPS)-Rugosidade: Método do perfil-Termos, definições e parâmetros da rugosidade. Associação Brasileira de Normas Técnicas.

BADEA, M. A.; MORARIU, S. H.; SIN, Anca. A novel disease caused by increase of the lifespan: chronic cutaneous insufficiency syndrome or dermatoporosis. *Acta Marisiensis-Seria Medica*, v. 61, n. 1, p. 54-56, 2015. DOI: [10.1515/amma-2015-0020](https://doi.org/10.1515/amma-2015-0020)

BERARDESCA, Enzo; EUROPEAN GROUP FOR EFFICACY MEASUREMENTS ON COSMETICS AND OTHER TOPICAL PRODUCTS (EEMCO). EEMCO guidance for the assessment of stratum corneum hydration: electrical methods. *Skin Research and Technology*, v. 3, n. 2, p. 126-132, 1997. DOI: [10.1111/j.1600-0846.1997.tb00174.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0846.1997.tb00174.x)

BERMUDEZ, Dustin M. et al. Impaired biomechanical properties of diabetic skin: implications in pathogenesis of diabetic wound complications. *The American journal of pathology*, v. 178, n. 5, p. 2215-2223, 2011. DOI: [10.1016/j.ajpath.2011.01.015](https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.01.015)

BOER, Magdalena et al. Structural and biophysical characteristics of human skin in maintaining proper epidermal barrier function. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*, v. 33, n. 1, p. 1-5, 2016. DOI: [10.5114/pdia.2015.48037](https://doi.org/10.5114/pdia.2015.48037)

CARE, Diabetes. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, v. 40, n. Suppl 1, p. S11-S24, 2017. DOI: [10.2337/dc16-S005](https://doi.org/10.2337/dc16-S005)

CRĂCIUN, Anca-Elena et al. Changes in physical properties of skin in patients with insufficient therapeutic controlled diabetes mellitus. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*, v. 18, n. 4, p. 341-346, 2011.

DA MOURA SEMEDO, Cidila et al. Skin autofluorescence, a non-invasive marker of advanced glycation end products: clinical relevance and limitations. *Postgraduate medical journal*, v. 93, n. 1099, p. 289-294, 2017. DOI: [10.1136/postgradmedj-2016-134579](https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2016-134579)

DAŹBROWSKA, A. K. et al. The relationship between skin function, barrier properties, and body-dependent factors. *Skin Research and Technology*, v. 24, n. 2, p. 165-174, 2018. DOI: [10.1111/srt.12424](https://doi.org/10.1111/srt.12424)

DE PAEPE, Kristien et al. Validation of the VapoMeter, a closed unventilated chamber system to assess transepidermal water loss vs. the open chamber Tewameter®. *Skin research and technology*, v. 11, n. 1, p. 61-69, 2005. DOI: [10.1111/j.1600-0846.2005.00101.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0846.2005.00101.x)

DOMÍNGUEZ, María Lorena Re et al. Dermatoporosis, an emerging disease. Case report. *Our Dermatology Online*, v. 7, n. 2, p. 191, 2016. DOI: [10.7241/ourd.20162.52](https://doi.org/10.7241/ourd.20162.52)

EGAWA, Mariko; HIRAO, Tetsuji; TAKAHASHI, Motoji. In vivo estimation of stratum corneum thickness from water concentration profiles obtained with Raman spectroscopy. *Acta dermato-venereologica*, v. 87, n. 1, p. 4-8, 2007. DOI: [10.1046/j.1365-2133.2002.04695.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.04695.x)

KAYA, Gürkan; SAURAT, Jean-Hilaire. Dermatoporosis: A Chronic Cutaneous Insufficiency/Fragility Syndrome. *Clinicopathological Features, Mechanisms, Prevention and Potential Treatments*. *Dermatology*, v. 215, n. 4, p. 284-294, 2007. DOI: [10.1159/000107621](https://doi.org/10.1159/000107621)

KAYA, Gürkan; SAURAT, Jean-Hilaire. Dermatoporosis: A new concept in skin aging. *European Geriatric Medicine*, v. 1, n. 4, p. 216-219, 2010. DOI: [10.1016/j.eurger.2010.06.002](https://doi.org/10.1016/j.eurger.2010.06.002)

KAYA, Gürkan. et al. Dermatoporosis: a further step to recognition. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 32, n. 2, p. 189-191, 2018. DOI: [10.1111/jdv.14777](https://doi.org/10.1111/jdv.14777)

KAYA, Aysin; VUAGNAT, Hubert B.; KAYA, Gurkan. Dermatoporosis: Clinical features, molecular mechanisms and novel therapeutic targets-a literature review. *Journal of Wound Management*, v. 23, n. 3, p. 201-208, 2022. DOI: [10.35279/jowm2022.23.03.08](https://doi.org/10.35279/jowm2022.23.03.08)

KLOTZ, Tanja et al. Devices measuring transepidermal water loss: A systematic review of measurement properties. *Skin Research and Technology*, v. 28, n. 4, p. 497-539, 2022. DOI: [10.1111/srt.13159](https://doi.org/10.1111/srt.13159)

OZOUGWU, J. C. et al. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Physiol Pathophysiol*, v. 4, n. 4, p. 46-57, 2013. DOI: [10.5897/JPAP2013.0001](https://doi.org/10.5897/JPAP2013.0001)

QASSEM, Meha; KYRIACOU, Panayiotis. Review of modern techniques for the assessment of skin hydration. *Cosmetics*, v. 6, n. 1, p. 19, 2019. DOI: [10.3390/cosmetics6010019](https://doi.org/10.3390/cosmetics6010019)

QUONDAMATTEO, Fabio. Skin and diabetes mellitus: what do we know?. *Cell and tissue research*, v. 355, p. 1-21, 2014. DOI: [10.1007/s00441-013-1751-2](https://doi.org/10.1007/s00441-013-1751-2)

RAJKUMAR, Jeffrey et al. The skin barrier and moisturization: function, disruption, and mechanisms of repair. *Skin Pharmacology and Physiology*, v. 36, n. 4, p. 174-185, 2023. DOI: [10.1159/000534136](https://doi.org/10.1159/000534136)

ROGIERS, Vera. EEMCO guidance for the assessment of transepidermal water loss in cosmetic sciences. *Skin Pharmacology and Physiology*, v. 14, n. 2, p. 117-128, 2001. DOI: [10.1159/000056341](https://doi.org/10.1159/000056341)

SANDBY-MØLLER, Jane; POULSEN, Thomas; WULF, Hans Christian. Epidermal thickness at different body sites: relationship to age, gender, pigmentation, blood content, skin type and smoking habits. *Acta dermato-venereologica*, v. 83, n. 6, p. 410-413, 2003. DOI: [10.1080/00015550310015419](https://doi.org/10.1080/00015550310015419)

SAURAT, Jean-Hilaire. Dermatoporosis. The functional side of skin aging. *Dermatology*, v. 215, n. 4, p. 271-272, 2007. DOI: [10.1159/000107618](https://doi.org/10.1159/000107618)

SAURAT, Jean-Hilaire. et al. A simple self-diagnosis tool to assess the prevalence of dermatoporosis in France. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 31, n. 8, p. 1380-1386, 2017. DOI: [10.1111/jdv.14240](https://doi.org/10.1111/jdv.14240)

SEIRAFI, H. et al. Biophysical characteristics of skin in diabetes: a controlled study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 23, n. 2, p. 146-149, 2009. DOI: [10.1111/j.1468-3083.2008.02950.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2008.02950.x)

WEIDINGER, S. et al. Atopic Dermatitis *Nat Rev Dis Primers* 4: 1. 2018. DOI: [10.1038/s41572-018-0001-z](https://doi.org/10.1038/s41572-018-0001-z).

ZACCARDI, Francesco. et al. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. *Postgraduate medical journal*, v. 92, n. 1084, p. 63-69, 2016. DOI: [10.1136/postgradmedj-2015-133281](https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2015-133281)

9. CONCLUSÃO GERAL

A presente dissertação apresenta uma abordagem abrangente para o desenvolvimento de uma formulação cosmética destinada ao público senil, com foco especial em pacientes diabéticos e/ou com dermatoporose em estágio I. Os objetivos foram alcançados por meio da condução de ensaios clínicos que, inicialmente, avaliaram a eficácia de emolientes e umectantes frequentemente utilizados em produtos cosméticos, escolhidos como os principais ingredientes da formulação. O intuito desta proposta foi desenvolver uma formulação eficaz e de baixo custo, destinada a atender uma população vulnerável, mais suscetível às complicações cutâneas decorrentes da diabetes e da dermatoporose.

No capítulo I, os dados obtidos no ensaio clínico demonstraram que os óleos vegetais são emolientes eficazes, comparáveis ao petrolato, e apresentam grande potencial na indústria cosmética, especialmente em resposta a demanda dos consumidores por produtos cosméticos formulados com matérias-primas naturais e renováveis. Apesar dos resultados indicarem que os óleos vegetais são emolientes potentes, optamos pelo Triglicerídeo de ácido cáprico e caprílico (TACC) como o emoliente principal da formulação, devido a sua alta estabilidade à oxidação e calor, origem vegetal e baixo custo.

O capítulo II abordou o ensaio clínico para a seleção do sistema umectante da formulação, revelando que uma alta concentração de umectantes (25% no total) foi eficaz em aumentar o nível de hidratação do estrato córneo e melhorar a função de barreira cutânea. Embora o objetivo não fosse desenvolver uma formulação apenas com ingredientes naturais, optamos por seguir a tendência “verde” e escolhemos o 1,3-propanediol, um umectante de origem vegetal, como o principal umectante da formulação, combinando-o com outros dois amplamente utilizados na cosmética: glicerol e butilenoglicol.

No capítulo final, os resultados do ensaio clínico que avaliou a eficácia da formulação desenvolvida ao longo do projeto demonstraram sua efetividade em melhorar a hidratação, a função da barreira cutânea e a textura da pele, tanto em participantes da pesquisa diabéticos quanto em participantes saudáveis, ambos sem sinais clínicos da dermatoporose em estágio I. A formulação teste apresentou performance equivalente ao produto referência de mercado (Umidita® Al Creme) quando testada nestes participantes da pesquisa.

Ao ser testada em participantes da pesquisa com dermatoporose em estágio I, a formulação teste revelou-se mais eficaz entre os participantes da pesquisa diabéticos, especialmente na melhora da função da barreira cutânea e textura da pele. Além disso, a formulação teste apresentou desempenho equivalente ao produto referência quando testada

em participantes da pesquisa com dermatoporose. Os resultados obtidos sugerem que um aumento no tamanho da amostra poderia proporcionar dados comparativos mais significativos e robustos.

Os estudos realizados contribuíram significativamente para aprofundar o entendimento sobre a eficácia de ingredientes cosméticos comuns, como os emolientes e umectantes, que oferecem benefícios importantes para a pele. Além disso, esses estudos contribuíram para o avanço da ciência cosmética, no contexto do cuidado com a pele envelhecida, mais vulnerável aos agravamentos decorrentes da diabetes e dermatoporose. Os resultados obtidos estabelecem uma base sólida para pesquisas futuras, ressaltando a importância de compreender a pele dermatoporótica e a do diabético para desenvolver abordagens terapêuticas cosméticas que sejam eficazes, seguras e bem aceitas pelos pacientes.

10. REFERÊNCIAS

1. Dyer JM, Miller RA. Chronic skin fragility of aging: current concepts in the pathogenesis, recognition, and management of dermatoporosis. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2018; 11(1): 13.
2. Kaya G, Saurat JH. Dermatoporosis: A Chronic Cutaneous Insufficiency/Fragility Syndrome. Clinicopathological Features, Mechanisms, Prevention and Potential Treatments. *Dermatology*. 2007; 215(4): 284-294.
3. Domínguez MLR, Ortiz BDM, Masi MR, et al. Dermatoporosis, an emerging disease. Case report. *Our Dermatology Online*. 2016; 7(2): 191.
4. Kaya G, Kaya A, Sorg O, Saurat JH. Dermatoporosis: a further step to recognition. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018; 32(2): 189-191.
5. Kaya A, Vuagnat HB, Kaya G. Dermatoporosis: Clinical features, molecular mechanisms and novel therapeutic targets-a literature review. *Journal of Wound Management*. 2022; 23(3): 201-208.
6. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*. 2010; 87(1), 4-14.
7. Francisco PMSB, Assumpção DD, Bacurau AGDM, et al. Diabetes mellitus em idosos, prevalência e incidência: resultados do Estudo Fibra. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*. 2022; 25: e210203.
8. Park HY, Kim JH, Jung M, Chung CH, et al. A long-standing hyperglycaemic condition impairs skin barrier by accelerating skin ageing process. *Experimental dermatology*. 2011; 20(12): 969-974
9. Sakai S, Kikuchi K, Satoh J, Tagami H, Inoue S. Functional properties of the stratum corneum in patients with diabetes mellitus: similarities to senile xerosis. *British Journal of Dermatology*. 2005; 153(2): 319-323.
10. Bermudez DM, Herdrich BJ, Xu J, Lind R, et al. Impaired biomechanical properties of diabetic skin: implications in pathogenesis of diabetic wound complications. *The American journal of pathology*. 2011; 178(5): 2215-2223.
11. Quondamatteo F. Skin and diabetes mellitus: what do we know?. *Cell and tissue research*. 2014; 355: 1-21
12. Kaya G; Saurat JH. Dermatoporosis: A new concept in skin aging. *European Geriatric Medicine*. 2010; 1(4): 216-219
13. Naylor EC, Watson REB, Sherratt MJ. Molecular aspects of skin ageing. *Maturitas*. 2011; 69: 249– 256.

14. Papakonstantinou E, Roth M, Karakiulakis G. Hyaluronic acid: A key molecule in skin aging. *Dermato-endocrinology*. 2012; 4(3): 253-258.
15. Yaar M. Clinical and histological features of intrinsic versus extrinsic skin aging. *Skin aging*. 2006; 9-21.
16. Gu Y, Han J, Jiang C, Zhang Y. Biomarkers, oxidative stress and autophagy in skin aging. *Ageing research reviews*. 2020; 59: 101036.
17. Poljšak B, Dahmane R. Free radicals and extrinsic skin aging. *Dermatology research and practice*. 2012; 2012(1): 135206
18. Baumann L. How to use oral and topical cosmeceuticals to prevent and treat skin aging. *Facial Plastic Surgery Clinics*. 2018; 26(4): 407-413.
19. Tobin DJ. Introduction to skin aging. *Journal of tissue viability*. 2017; 26(1): 37-46.
20. Quan T. Molecular insights of human skin epidermal and dermal aging. *Journal of Dermatological Science*. 2023.
21. Rittié L, Fisher GJ. Natural and sun-induced aging of human skin. *Cold spring harbor perspectives in medicine*. 2015; 5 (1): a015370.
22. Quan T, Fisher GJ. Role of age-associated alterations of the dermal extracellular matrix microenvironment in human skin aging: a mini-review. *Gerontology*. 2015; 61(5): 427-434.
23. Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Characteristics of the aging skin. *Advances in wound care*. 2013; 2(1): 5-10.
24. Arseni L, Lombardi A, Orioli D. From structure to phenotype: impact of collagen alterations on human health. *International journal of molecular sciences*. 2018; 19(5): 1407
25. de Araújo R, Lôbo M, Trindade K, Silva DF, Pereira N. Fibroblast growth factors: a controlling mechanism of skin aging. *Skin pharmacology and physiology*. 2019; 32(5): 275-282.
26. Shin JW, Kwon SH, Choi JY, et al. Molecular mechanisms of dermal aging and antiaging approaches. *International journal of molecular sciences*. 2019; 20(9): 2126
27. Quan T, Little E, Quan H, Voorhees JJ, Fisher GJ. Elevated matrix metalloproteinases and collagen fragmentation in photodamaged human skin: impact of altered extracellular matrix microenvironment on dermal fibroblast function. *The Journal of investigative dermatology*. 2013; 133(5): 1362.
28. Van De Kerkhof PCM, Van Bergen B, Spruijt K, Kuiper JP. Age-related changes in wound healing. *Clinical and Experimental Dermatology*. 1994; 19(5): 369-374.
29. Nikolic DS, Ziori C, Kostaki M, Fontao L, Saurat JH, Kaya G. Hyalurosome gene regulation and dose-dependent restoration of skin atrophy by retinaldehyde and defined-size hyaluronate fragments in dermatoporosis. *Dermatology*. 2014; 229(2): 110-115.
30. Romano F, Serpico D, Cantelli M, Di Sarno A, et al. Osteoporosis and dermatoporosis: A review on the role of vitamin D. *Frontiers in Endocrinology*. 2023; 14: 1231580.

31. Humbert P, Fanian F, Lihoreau T, Jeudy A, Pierard GE. Bateman purpura (dermatoporosis): a localized scurvy treated by topical vitamin C—double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018; 32(2): 323-328.
32. Kaya G, Jacobs F, Prins C, Viero D, Kaya A, Saurat JH. Deep dissecting hematoma: an emerging severe complication of dermatoporosis. *Archives of dermatology*. 2008; 144(10): 1303-1308.
33. Kaya G, Kaya A, Sorg O, Saurat JH. Dermatoporosis, a prevalent skin condition affecting the elderly: current situation and potential treatments. *Clinics in dermatology*. 2019; 37(4): 346-350.
34. Mullin NK, Mallipeddi NV, Hamburg-Shields E, Ibarra B, et al. Wnt/ β -catenin signaling pathway regulates specific lncRNAs that impact dermal fibroblasts and skin fibrosis. *Frontiers in genetics*. 2017; 8: 183.
35. Kaya A, Saurat JH, Kaya G. Senotherapeutic effect of retinaldehyde and hyaluronate fragments in Dermatoporosis. *Dermatopathology*. 2023;10(2):168-172.
36. Darbellay B, Barnes L, Boehncke WH, Saurat JH, Kaya G. Reversal of murine epidermal atrophy by topical modulation of calcium signaling. *Journal of Investigative Dermatology*. 2014; 134(6): 1599-1608.
37. Barnes L, Saurat JH, Kaya G. Senescent atrophic epidermis retains Lrig1+ stem cells and loses Wnt signaling, a phenotype shared with CD44KO mice. *PloS one*. 2017; 12(1): e0169452
38. Kaya G, Tran C, Sorg O, Hotz R, et al. Hyaluronate fragments reverse skin atrophy by a CD44-dependent mechanism. *PLoS medicine*. 2006; 3(12): e493.
39. Zasada M, Budzisz E. Retinoids: active molecules influencing skin structure formation in cosmetic and dermatological treatments. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2019; 36(4): 392-397.
40. Boo YC. Ascorbic acid (vitamin C) as a cosmeceutical to increase dermal collagen for skin antiaging purposes: emerging combination therapies. *Antioxidants*. 2022; 11(9): 1663
41. Humbert P, Fanian F, Lihoreau T, Jeudy A, Pierard GE. Bateman purpura (dermatoporosis): a localized scurvy treated by topical vitamin C—double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018; 32(2): 323-328.
42. Tan SY, Wong JLM, Sim YJ, Wong SS, et al. Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention. *Diabetes & metabolic syndrome: clinical research & reviews*. 2019; 13(1): 364-372.
43. Karadag AS, Ozlu E, Lavery MJ. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Clinics in dermatology*. 2018; 36 (1): 89-93.

44. Azizian Z, Behrangi E, Hasheminasabzavareh R, Kazemlo H, et al. Prevalence study of dermatologic manifestations among diabetic patients. *Advances in preventive medicine*. 2019; 2019(1): 5293193.
45. Lechner A, Akdeniz M, Tomova-Simitchieva T, Bobbert T, et al. Comparing skin characteristics and molecular markers of xerotic foot skin between diabetic and non-diabetic subjects: An exploratory study. *Journal of tissue viability*. 2019; 28(4): 200-209
46. De Macedo GMC, Nunes S, Barreto T. Skin disorders in diabetes mellitus: an epidemiology and physiopathology review. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2016; 8: 1-8.
47. Serup J. EEMCO guidance for the assessment of dry skin (xerosis) and ichthyosis: clinical scoring systems. *Skin research and technology*. 1995; 1(3): 109-114.
48. Seirafi H, Farsinejad K, Firooz A, Davoudi SM, et al. Biophysical characteristics of skin in diabetes: a controlled study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2009; 23(2): 146-149.
49. WHO. World Health Organization. 2018 [cited 2024-08-06]. Ageing and health. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-andhealth>
50. LI X. Anti-aging cosmetics and its efficacy assessment methods. In: *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. IOP Publishing, 2015; 012043.
51. Shin JW, Kwon SH, Choi JY, Na JI, et al. Molecular mechanisms of dermal aging and antiaging approaches. *International journal of molecular sciences*. 2019; 20(9): 2126.
52. Draelos Z, Bogdanowicz P, Saurat JH. Top weapons in skin aging and actives to target the consequences of skin cell senescence. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2024; 38: 15-22.
53. Masaki H. Role of antioxidants in the skin: anti-aging effects. *Journal of dermatological science*. 2010; 58(2): 85-90.
54. Rawlings AV, Canestrari, DA, Dobkowski B. Moisturizer technology versus clinical performance. *Dermatologic therapy*. 2004;17: 49-56.
55. Nolan K, Marmur E. Moisturizers: reality and the skin benefits. *Dermatologic therapy*. 2012;25(3):229-233.
56. Kraft JN, Lynde CW. Moisturizers: what they are and a practical approach to product selection. *Skin Therapy Lett*. 2005; 10(5): 1-8.
57. Proksch E. The role of emollients in the management of diseases with chronic dry skin. *Skin pharmacology and physiology*. 2008; 21(2): 75-80.
58. ANVISA. RESOLUÇÃO - RDC No 752, DE 19 DE SETEMBRO DE 2022 [Internet]. Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Diretoria Colegiada 2022 [acesso em 2024-08-02]. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5738443/RDC_752_2022_.pdf/66ee0d82-4641-441b-b807-109106495027

59. ANVISA. Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos [Internet]. 2ª ed. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, editor. BRASIL. Brasília: ANVISA; 2012 [acesso 2024-08-02]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/cosmeticos/manuais-e-guias/guia-para-avaliacao-de-seguranca-de-produtos-cosmeticos.pdf/view>
60. Rodrigues LM. EEMCO-European group on efficacy measurement and evaluation of cosmetics and other products. *Skin Research and Technology: Official Journal of International Society for Bioengineering and the Skin (ISBS)[and] International Society for Digital Imaging of Skin (ISDIS)[and] International Society for Skin Imaging (ISSI)*. 2018; 24(3): 349-350.
61. Stettler H, Crowther J, Boxshall A, Bielfeldt S, et al. Biophysical and subject-based assessment of the effects of topical moisturizer usage on xerotic Skin—Part II: Visioscan® VC 20plus imaging. *Cosmetics*. 2021; 9(1): 5.
62. Fluhr JW. Practical Aspects of Cosmetic Testing: How to Set Up a Scientific Study in Skin Physiology. Springer. 2011; 83-87.
63. Berardesca E, Loden M, Serup J, Masson P, Rodrigues LM. The revised EEMCO guidance for the in vivo measurement of water in the skin. *Skin Research and Technology*. 2018; 24 (3): 351-358.
64. Berardesca E. EUROPEAN GROUP FOR EFFICACY MEASUREMENTS ON COSMETICS AND OTHER TOPICAL PRODUCTS (EEMCO). EEMCO guidance for the assessment of stratum corneum hydration: electrical methods. *Skin Research and Technology*. 1997; 3(2): 126-132
65. Alexander H, Brown S, Danby S, Flohr C. Research techniques made simple: transepidermal water loss measurement as a research tool. *Journal of Investigative Dermatology*. 2018; 138(11): 2295-2300.
66. Klotz T, Ibrahim A, Maddern, G, Caplash Y, Wagstaff M. Devices measuring transepidermal water loss: A systematic review of measurement properties. *Skin Research and Technology*. 2022; 28(4): 497-539.
67. Monteiro Rodrigues L, Fluhr JW, EEMCO Group. EEMCO guidance for the in vivo assessment of biomechanical properties of the human skin and its annexes: revisiting instrumentation and test modes. *Skin pharmacology and physiology*. 2020; 33(1): 44-60.
68. Gidado IM, Qassem M, Triantis IF, Kyriacou PA. Review of advances in the measurement of skin hydration based on sensing of optical and electrical tissue properties. *Sensors*. 2022; 22(19): 7151.
69. Wang X, Shu X, Li Z, Huo W, Zou L, Tang Y, Li L. Comparison of two kinds of skin imaging analysis software: VISIA® from Canfield and IPP® from Media Cybernetics. *Skin Research and Technology*. 2018; 24(3): 379-385.

70. Hamer MA, Jacobs LC, Lall JS, Wollstein A, et al. Validation of image analysis techniques to measure skin aging features from facial photographs. *Skin Research and Technology*. 2015; 21(4): 392-402.
71. Linming F, Wei H, Anqi L, Yuanyu C, et al. Comparison of two skin imaging analysis instruments: The VISIA® from Canfield vs the ANTERA 3D® CS from Miravex. *Skin Research and Technology*. 2018; 24(1): 3-8.
72. Vergilio MM, Vasques LI, Leonardi GR. Characterization of skin aging through high-frequency ultrasound imaging as a technique for evaluating the effectiveness of anti-aging products and procedures: a review. *Skin Research and Technology*. 2021; 27(5): 966-973
73. Ghadially R, Halkier-Sorensen L, Elias PM. Effects of petrolatum on stratum corneum structure and function. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1992; 26(3): 387-396.
74. Kamrani P, Hedrick J, Marks JG, Zaenglein AL. Petroleum jelly: A comprehensive review of its history, uses, and safety. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2024; 90(4): 807-813.
75. Alander JT. Chemical and physical properties of emollients. In: *Treatment of Dry Skin Syndrome*. Springer, Berlin, Heidelberg. 2012:399-417.
76. Stamatas GN. Oil mineral in skin care: safety profile. In: *Lipids and Skin Health*. Springer, Cham. 2015:291-299.
77. Amberg N, Fogarassy C. Green consumer behavior in the cosmetics market. *Resources*. 2019;8(3):137.
78. Rogiers V. EEMCO Guidance for the Assessment of Transepidermal Water Loss in Cosmetic Sciences. *Skin pharmacol. physiol*. 2001;14(2):117-128.
79. De Paepe K, Houben E, Adam R, Wiesemann F, Rogiers V. Validation of the VapoMeter, a closed unventilated chamber system to assess transepidermal water loss vs. the open chamber Tewameter®. *Skin research and technology*. 2005; 11(1): 61-69
80. Aziz AA, Taher ZM, Muda R, Aziz R. Cosmeceuticals and natural cosmetics. *Recent trends in research into Malaysian medicinal plants research*. Penerbit UTM Press, Malaysia. 2017; 126: 175.
81. Shahidi F. Quality assurance of fats and oils. *Bailey's Industrial oil and fat products*. 2005.
82. Ogorzałek M, Klimaszewska E, Mirowski M, Kulawik-Pióro A, Tomasiuk R. Natural or Synthetic Emollients? Physicochemical Properties of Body Oils in Relation to Selected Parameters of Epidermal Barrier Function. *Applied Sciences*. 2024; 14(7): 2783.
83. Bhatia S, Ahmad AL, Mohamed AR, Chin SY. Production of isopropyl palmitate in a catalytic distillation column: Experimental studies. *Chemical engineering Science*. 2006; 61(22): 7436-7447.
84. Galante JH, Tenore RR. 8 Medium-Chain Triglycerides. *Functional Lipids*. 2005.

85. Durham RF, Miller R, Desalvo, JW. Natural glycol replacement for hair and skin care. *Pers. Care*. 2010: 73-76.
86. Durham RF, Care H. Improving dandruff shampoo via biobased 1,3-propanediol. *Personal Care*. 2014:77-79.
87. Fluhr JW, Darlenski R, Surber CBBJ. Glycerol and the skin: holistic approach to its origin and functions. *British Journal of Dermatology*. 2008; 159(1): 23-34.
88. Loden M. The clinical benefit of moisturizers. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2005;19(6):672-688.
89. Schnittger SF. Multifunctional Ingredients. In: *Cosmetic Microbiology: A Practical Approach*. CRC Press. 2020:45-52.
90. Qassem M, Kyriacou, P. Review of modern techniques for the assessment of skin hydration. *Cosmetics*. 2019; 6(1): 19
91. Chauhan L, Gupta S. Creams: a review on classification, preparation methods, evaluation and its applications. *Journal of drug delivery and therapeutics*. 2020; 10(5-s): 281-289.
92. ANVISA. Guia de Estabilidade de Cosméticos, editor. BRASIL. Brasília: ANVISA; 2004 [acesso em 15 jul 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/cosmeticos/manuais-e-guias/guia-de-estabilidade-de-cosmeticos.pdf/view>
93. Ali SM, Yosipovitch G Skin pH: from basic science to basic skin care. *Acta dermatovenereologica*. 2013; 93(3): 261-267.
94. Hawkins S, Dasgupta BR, Ananthapadmanabhan KP. Role of pH in skin cleansing. *International Journal of Cosmetic Science*. 2021; 43(4): 474-483, 2021.
95. Silva SAME, Lacerda R, Bernegossi J, Chorilli M, Leonardi GR. Development of nanotechnology-based drug delivery systems with olive vegetable oil for cutaneous application. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016; 52(01): 211-220.
96. Moraes GG. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade de emulsões O/A com cristais líquidos acrescidas de xantina para tratamento da hidrolipodistrofia ginóide (celulite) [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto; 2006 [citado 2024-10-23]. doi:10.11606/D.60.2006.tde-17012007-150546.
97. Caritá AC, de Azevedo JR, Buri MV, Bolzinger MA, et al. Stabilization of vitamin C in emulsions of liquid crystalline structures. *International journal of pharmaceutics*. 2021; 592: 120092.
98. Anthonissen M, Daly D, Peeters R, Van Brussel M, et al. Reliability of Repeated Measurements on Post-Burn Scars with Corneometer CM 825®. *Skin Research and Technology*. 2015; 21(3): 302-312.

99. ABNT, NBRISO. 4287. Especificações geométricas do produto (GPS)-Rugosidade: Método do perfil-Termos, definições e parâmetros da rugosidade. Associação Brasileira de Normas Técnicas. 2002.

ANEXOS

ANEXO I - Parecer consubstanciado do CEP - FCM - UNICAMP

VERSÃO 2:

 CEPUNICAMP COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA	UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS	 Plataforma Brasil												
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP														
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA														
Título da Pesquisa: DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA CLÍNICA DE FORMULAÇÃO TÓPICA PARA PELE COM DERMATOPOROSE EM PACIENTES SADIOS E														
Pesquisador: Silas Arandas Monteiro e Silva														
Área Temática:														
Versão: 2														
CAAE: 29880820.2.0000.5404														
Instituição Proponente: Faculdade de Ciências Farmacêuticas														
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio														
DADOS DO PARECER														
Número do Parecer: 4.018.746														
Apresentação do Projeto:														
As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos apresentados para apreciação ética e das informações inseridas pelo Pesquisador Responsável do estudo na Plataforma Brasil.														
Introdução: O processo de envelhecimento cutâneo é desencadeado por fatores intrínsecos e extrínsecos. Algumas principais características do envelhecimento cutâneo são a perda de firmeza e elasticidade, o aparecimento de rugas e manchas, a redução da hidratação e da eficiência da barreira cutânea, além disso, pode ocorrer o desenvolvimento de lesões cancerígenas na pele, devido à exposição repetida e prolongada ao sol (KIM et al, 2011). O termo dermatoporose é utilizado para descrever a insuficiência cutânea crônica e a fragilidade da pele devido ao envelhecimento. Esta condição pode começar a partir dos 60 anos de idade e ser totalmente desenvolvida entre os 70 e 90 anos (KAYA et al, 2007). A dermatoporose tem diferentes causas etiológicas, como: envelhecimento cronológico e exposição solar e desprotegida. O uso crônico de corticosteróides, considerando tanto tópicos quanto sistêmicos, também pode ser considerado outra causa etiológica importante (KAYA et al, 2007). Essa síndrome recente é marcada por fragilidade cutânea crônica, clinicamente representada por afinamento da pele, púrpura senil, laceração da pele e, nos casos mais graves, hematoma dissecante (KURASHIGE et al., 2013). Ainda não existe um tratamento eficaz para a dermatoporose até o momento. O uso prolongado de ácido														
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td colspan="2">Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126</td> <td>CEP: 13.083-887</td> </tr> <tr> <td>Bairro: Barão Geraldo</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>UF: SP</td> <td>Município: CAMPINAS</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Telefone: (19)3521-8936</td> <td>Fax: (19)3521-7187</td> <td>E-mail: cep@fcm.unicamp.br</td> </tr> </table>			Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126		CEP: 13.083-887	Bairro: Barão Geraldo			UF: SP	Município: CAMPINAS		Telefone: (19)3521-8936	Fax: (19)3521-7187	E-mail: cep@fcm.unicamp.br
Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126		CEP: 13.083-887												
Bairro: Barão Geraldo														
UF: SP	Município: CAMPINAS													
Telefone: (19)3521-8936	Fax: (19)3521-7187	E-mail: cep@fcm.unicamp.br												



Continuação do Parecer: 4.018.746

retinóico pode melhorar os sinais clínicos da síndrome (BARNES et al., 2010; KAYA et al., 2005), entretanto, esta intervenção terapêutica pode causar irritação na pele. O diabetes é um dos mais comuns distúrbios endócrinos e afeta todos os sistemas orgânicos do corpo, incluindo a pele (LEVY et al, 2012). Aproximadamente 80% dos pacientes diabéticos apresentam ou já apresentaram algum problema cutâneo. As manifestações clínicas mais comuns são infecções cutâneas, xerose e doenças inflamatórias da pele. Indivíduos com diabetes tipo II são mais propensos a desenvolver manifestações cutâneas, do que aqueles com diabetes tipo I (DUFF et al, 2015). As manifestações dermatológicas do diabetes mellitus têm várias implicações para a saúde, desde aquelas esteticamente preocupantes até aquelas que podem ser fatais (RAGUNATHA et al, 2011). A alta prevalência de doenças de pele em pacientes com diabetes mellitus descritas na literatura endossa a importância clínica deste assunto e o alto impacto das complicações dermatológicas relacionados a doença (MACEDO et al, 2016).

Hipótese: O presente estudo será baseado na hipótese que a formulação cosmética desenvolvida poderá tratar e prevenir as manifestações clínicas da dermatoporose em participantes da pesquisa com idade entre 60 e 90 anos, sadios ou portadores de Diabetes tipo I ou II. O estudo será dividido em quatro etapas: Na primeira etapa será realizada a avaliação dos emolientes com o objetivo de selecionar aqueles com melhor performance oclusiva da barreira cutânea, através de medidas da perda transepidermal de água (TEWL) da pele, pela técnica de evaporimetria. Os emolientes selecionados na primeira etapa do estudo serão empregados na manipulação de formulações cosméticas distintas, cuja a eficácia clínica hidratante e oclusiva de barreira cutânea serão avaliadas através das técnicas de corneometria e evaporimetria, respectivamente, na segunda etapa do estudo. A terceira etapa do estudo consiste na caracterização clínica do perfil cutâneo senil através das técnicas de Corneometria, Evaporimetria, Cutometria e Ultrassonografia. E a quarta etapa será a avaliação da eficácia clínica a formulação cosmética desenvolvida pela equipe de pesquisa. A eficácia clínica da formulação cosmética será avaliada pela aplicação de um protocolo clínico controlado, randomizado e monocego.

Metodologia Proposta: As metodologias propostas para o estudo são:- Corneometria: é fundamentada em medidas de capacitância elétrica, ou seja, a variação da constante dielétrica da água e de outras substâncias. O aumento no conteúdo de água do estrato córneo aumenta sua constante dielétrica, que é captada pelo capacitor formado entre a base da sonda Corneometer® CM825 e a pele, apresentando alterações no valor da capacitância.- Evaporimetria: é

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 4.018.746

fundamentada em medidas da taxa de perda transepidérmica de água da pele, mais conhecida como TEWL (transepidermal water loss). A medida é realizada pela sonda Tewameter® TM300, que possui um cilindro aberto com dois sensores de temperatura e umidade capazes de medir a pressão do vapor de água que passa através da epiderme. - Cutometria: é uma técnica capaz de determinar as propriedades viscoelásticas da pele utilizando o método de sucção, onde o vácuo é aplicado verticalmente e paralelamente sobre a superfície da pele. As medidas de cutometria serão realizadas com a sonda Cutometer® MPA-580. - Análise de microimagens da pele: as microimagens da pele serão obtidas com a micro câmera Visioscan® VC98 que captura imagens em 256 diferentes níveis de cinza, que são usados para calcular parâmetros relacionados à textura da pele, tais como: suavidade da pele e rugosidade da pele. - Espectroscopia de Refletância Difusa: os espectros de fluorescência da pele serão obtidos com o equipamento Fluoromax - Spectrofluorometer 4C-TCSPC (Horiba Scientific). Esta técnica é empregada para caracterizar substâncias endógenas que produzem fluorescência sobre excitação, denominados fluoróforos. No presente estudo, serão analisadas as intensidades das bandas 295 nm (atribuída ao sinal do triptofano), 340 nm (atribuída as ligações cruzadas de colágeno tipo I passíveis de digestão por pepsina) e a banda 360 nm (atribuída a fluorescência da elastina). - Ultrassonografia: esta técnica é empregada para avaliar a espessura da derme e epiderme que esta diretamente relacionada ao envelhecimento cutâneo. As imagens ultrassonográficas serão capturas com o equipamento Ultrassom HFU (High Frequency Ultrasound) 50 Mhz (DUB SkinScanner 75.2). Além da avaliação da espessura da derme e epiderme, será determinada ainda a ecogenicidade, que está relacionada com retenção de água entre as fibras de colágeno e com o envelhecimento e fotoenvelhecimento.

Critérios de Inclusão: - Primeira e segunda fase do estudo: Idade entre 18 e 60 anos; Sexo feminino; Fototipo I a VI, segundo Fitzpatrick; Tipo de pele corporal: normal a seca; Possuir pele íntegra na região do estudo; Concordar em aderir aos procedimentos e exigências do estudo; Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). - Terceira fase do estudo: Idade entre 60 e 90 anos; Ambos os sexos; Fototipo I a VI, segundo Fitzpatrick; Concordar em aderir aos procedimentos e exigências do estudo; Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). - Quarta fase do estudo - participantes da pesquisa Diabéticos: Idade entre 60 e 90 anos; Ambos os sexos; Possuir Diabetes tipo I ou II; Fototipo I a V, segundo Fitzpatrick; Concordar em aderir aos procedimentos e exigências do estudo; Concordar em não realizar tratamentos dermatológicos e/ou estéticos corporais até a finalização do estudo; Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). - Quarta fase do estudo - participantes da pesquisa

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-867

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.018.746

saudáveis (não diabéticos): Idade entre 60 e 90 anos; Ambos os sexos; Fototipo I a V, segundo Fitzpatrick; Concordar em aderir aos procedimentos e exigências do estudo; Concordar em não realizar tratamentos dermatológicos e/ou estéticos corporais até a finalização do estudo; Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Crítérios de Exclusão: - Primeira e segunda fase do estudo: Antecedentes de reações alérgicas, irritação ou sensações de desconforto intensas a produtos de uso tópico: cosméticos ou medicamentos; Marcas cutâneas na área experimental que interfiram na avaliação de possíveis reações cutâneas; Presença de dermatoses ativas (local ou disseminada) que possam interferir nos resultados do estudo; Uso de anti-inflamatórios não hormonais, corticoides, antihistamínicos, fotossensibilizante ou imunossupressores até 2 semanas antes do estudo; Exposição solar intensa ou a sessão de bronzamento até 15 dias antes da avaliação inicial; Tratamento estético ou dermatológico corporal até 4 semanas antes do estudo; Tratamentos hormonais não estáveis nos últimos 3 meses; Tratamento com vitamina A ácida e/ou seus derivados até 1 mês antes do estudo; Pessoas diretamente envolvidas na realização do presente estudo e seus familiares; Estar participando de outro estudo. - Terceira fase do estudo: Antecedentes de reações alérgicas, irritação ou sensações de desconforto intensas a produtos de uso tópico: cosméticos ou medicamentos; Marcas cutâneas na área experimental que interfiram na avaliação de possíveis reações cutâneas; Pacientes sem condições de retorno para a avaliação clínica; Presença de dermatoses ativas (local ou disseminada) que possam interferir nos resultados do estudo; Uso de anti-inflamatórios não hormonais, corticoides, anti-histamínicos, fotossensibilizante ou imunossupressores até 2 semanas antes do estudo; Exposição solar intensa ou a sessão de bronzamento até 15 dias antes da avaliação inicial; Tratamento estético ou dermatológico corporal até 4 semanas antes do estudo; Tratamentos hormonais não estáveis nos últimos 3 meses; Pessoas diretamente envolvidas na realização do presente estudo e seus familiares; Estar participando de outro estudo. - Quarta fase do estudo: Antecedentes de reações alérgicas, irritação ou sensações de desconforto intensas a produtos de uso tópico: cosméticos ou medicamentos; Marcas cutâneas na área experimental que interfiram na avaliação de possíveis reações cutâneas; Pacientes sem condições de retorno para a avaliação clínica; Presença de dermatoses ativas (local ou disseminada) que possam interferir nos resultados do estudo; Uso de anti-inflamatórios não hormonais, corticoides, anti-histamínicos, fotossensibilizante ou imunossupressores até 2 semanas antes do estudo; Exposição solar intensa ou a sessão de bronzamento até 15 dias antes da avaliação inicial; Previsão de vacinação durante a realização do

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-867
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.018.746

estudo ou até 3 semanas antes do estudo; Tratamento estético ou dermatológico corporal até 4 semanas antes do estudo; Tratamentos hormonais não estáveis nos últimos 3 meses; Pessoas diretamente envolvidas na realização do presente estudo e seus familiares; Estar participando de outro estudo.

Objetivo da Pesquisa:

O presente projeto de pesquisa tem como objetivo principal desenvolver formulação cosmética de aplicação corporal indicada para prevenir e tratar a dermatoporse em pacientes senis saudáveis e portadores de Diabetes tipo I e II. Os objetivos específicos do presente projeto de pesquisa são: Avaliar e selecionar os emolientes com a melhor performance oclusiva da barreira cutânea; Avaliar e selecionar a formulação com a melhor performance oclusiva de barreira cutânea e hidratante; Caracterizar clinicamente o perfil cutâneo senil; Avaliar a eficácia de formulação cosmética desenvolvida pelo grupo de pesquisa em proporcionar melhoria da hidratação, da eficiência da barreira cutânea, da textura, da elasticidade e firmeza da pele.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo informações do pesquisador:

Riscos: - Riscos relacionados aos produtos testados durante o estudo: Não são esperados riscos para a saúde do participante da pesquisa, no entanto, raramente, em função das características individuais de cada participante da pesquisa, poderão ocorrer reações adversas leves, tais como, coceira, vermelhidão e/ou dermatites. Todos os cuidados necessários para reduzir, controlar e/ou eliminar estes riscos serão tomados. Desta forma, não são esperados eventos adversos graves ou mesmo moderados. Nos retornos previstos para o estudo (após 45 e 60 dias de uso domiciliar), serão observadas as áreas da pele e imediações onde foi aplicado o produto em estudo buscando determinar possíveis indicadores de desconforto ou reação adversa ao produto. Caso seja observada a manifestação de algum desconforto ou reação adversa, a mesma será tratada, seguindo procedimentos idôneos, os quais serão executados pela médica responsável da Kosmoscience (Dra. Ana Lúcia Tabarini Alves Pinheiro CRM 98.484) em conjunto com o pesquisador responsável. Assim, medidas de precaução estão previstas para evitar qualquer risco à saúde do participante da pesquisa. - Riscos relacionados aos procedimentos do estudo: Com relação aos procedimentos envolvidos, os mesmos consistem em técnicas não invasivas que não oferecem riscos à saúde física, já que se trata apenas da obtenção de medidas de hidratação, firmeza, elasticidade e perda de água da pele e obtenção de microimagens realizadas na superfície da pele. Entretanto, a qualquer momento, se houver sensação de desconforto ou insegurança, que

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-867
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.018.746

o participante da pesquisa venha a relatar ou que seja observado pelo pesquisador responsável, o procedimento será imediatamente suspenso e o participante da pesquisa poderá/será dispensado de participar do estudo, sem qualquer penalização e/ou prejuízo, de qualquer natureza, econômica ou psicológica.

Benefícios: Não existem benefícios diretos para os participantes da pesquisa. Os benefícios indiretos da pesquisa poderão contribuir para o avanço da ciência, o que irá beneficiar outras pessoas no futuro, bem como possíveis publicações científicas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Este protocolo se refere ao Projeto de Pesquisa intitulado "Desenvolvimento e avaliação da eficácia clínica de formulação tópica para pele com dermatoporse em pacientes sadios e diabéticos", cujo pesquisador responsável é o pós-doutorando Dr. Silas Arandas Monteiro e Silva, cadastrado no Programa de Pesquisador de Pós-Doutorado (PPPD). A equipe de pesquisa é composta pela Profa. Dra. Gislaïne Ricci Leonardi, pela farmacêutica Juliana Rodrigues Pinto e pela médica Ana Lúcia Tabarini Alves Pinheiro. A Instituição Proponente é Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNICAMP. Segundo as Informações Básicas do Projeto, a pesquisa terá financiamento próprio e um orçamento estimado em R\$ 10.000,00 (dez mil reais). O projeto tem como objetivo desenvolver formulação cosmética para prevenir e tratar a dermatoporse em pacientes senis saudáveis e portadores de Diabetes. O cronograma apresentado contempla início da coleta de dados para 03 de agosto de 2020, com término em 30 de junho de 2021. Participarão da pesquisa 240 pessoas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Na segunda versão, foram analisados os seguintes documentos de apresentação enviados:

1. Folha de Rosto Para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos: Foi apresentado o documento "Folha_Rosto.pdf" devidamente preenchido, datado e assinado.
2. Projeto de Pesquisa: Foram analisados os documentos "PROJETO_DE_PESQUISA.pdf" e "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1524031.pdf". Adequado.
3. Orçamento financeiro e fontes de financiamento: Informações sobre orçamento financeiro incluídas nos documentos "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1486475.pdf" e "PROJETO_DE_PESQUISA.pdf". Adequado.
4. Outros documentos que acompanham o Protocolo de Pesquisa:

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.018.746

- CARTA_RSPOSTA.pdf
- PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_3966277.pdf
- TCLE_A.pdf
- TCLE_B.pdf
- TCLE_C.pdf
- TCLE_D.pdf

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O pesquisador atendeu às pendências apontadas.

1. Quanto ao arquivo "Folha_Rosto.pdf":

1.1. Não consta o carimbo do responsável pela instituição, com matrícula. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Devido ao isolamento social ocasionado pela pandemia de COVID-19, o responsável pela instituição não está presencialmente em seu local de trabalho, assim, a folha de rosto segue com a assinatura eletrônica e QRCode para a comprovação da veracidade.

ANÁLISE: Pendência atendida.

2. Quanto ao arquivo "PROJETO_DE_PESQUISA.pdf":

2.1. No Campo "Benefícios", lê-se "Poderão ocorrer melhorias relacionadas ao aumento da hidratação, firmeza e elasticidade da pele corporal, fortalecimento da barreira cutânea e melhora da textura da pele". No entanto, não se pode afirmar que os benefícios são os possíveis resultados da pesquisa, uma vez que podem não vir a ocorrer. Solicita-se a alteração do texto e nos outros documentos que compõe esse protocolo, indicando que não há benefícios diretos ao participante e os benefícios indiretos são para a comunidade científica.

RESPOSTA: O texto do item "Benefícios" foi alterado para: Não existem benefícios diretos para os participantes da pesquisa. Os benefícios indiretos da pesquisa poderão contribuir para o avanço da ciência, o que irá beneficiar outras pessoas no futuro, bem como possíveis publicações científicas.

ANÁLISE: Pendência atendida.

2.2. No item "Ressarcimento", lê-se "Você receberá um auxílio transporte no valor de R\$10,00 (dez reais), caso você resida na cidade onde o laboratório está localizado (Campinas) ou R\$ 20,00 (vinte reais), caso você resida nas cidades vizinhas a Campinas". Ressalta-se que a Resolução CNS nº 466 de 2012, item II.21, determina que a importância referente a ressarcimento de gastos aos

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-867
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.018.746

participantes de pesquisa deve se ater exclusivamente às despesas do participante e seus acompanhantes, quando for o caso (isto é, sem limitar o ressarcimento, estipulando os itens que serão ressarcidos e/ou os valores máximos). Assim, solicita-se reescrever o trecho substituindo "auxílio transporte" por "ressarcimento em caso de gastos relativos à transporte e alimentação, por exemplo", sem que seja determinado seu valor exato, garantindo também o ressarcimento dos acompanhantes, pois a pesquisa prevê a participação de idosos. Solicita-se adequação deste documento e nos demais que compõe esse protocolo de pesquisa.

RESPOSTA: O texto do item "Ressarcimento", relativo ao "auxílio transporte", foi alterado para: Você e seu(s) acompanhante(s), quando necessário, receberão ressarcimento em caso de gastos relativos à transporte e alimentação.

ANÁLISE: Pendência atendida.

3. Quanto aos arquivos "TCLE_A.pdf", "TCLE_B", "TCLE_C" e "TCLE_D":

3.1. Embora se entenda que, do ponto de vista jurídico, o TCLE represente um contrato entre o participante de pesquisa e o pesquisador/patrocinador, o TCLE tem a função precípua de informar e respeitar a autonomia do participante de pesquisa e não propriamente de se estabelecer vínculo contratual entre as partes. Informações adicionais, além do nome e data de assinatura, não são considerados essenciais do ponto de vista bioético. Sendo assim, a CONEP tem solicitado que informações como RG, CPF, endereço, entre outras sejam removidas do campo de assinatura.

RESPOSTA: O campo para preenchimento do RG dos participantes da pesquisa foi excluído dos documentos citados.

ANÁLISE: Pendência atendida.

3.2. No item "Procedimento do estudo" lê-se "... você será dispensando(a) e receberá a ajuda de custo para pagamento do transporte"; e no item "Ressarcimento e indenização" lê-se "Você receberá um auxílio transporte no valor de R\$10,00 (dez reais), caso você resida na cidade onde o laboratório está localizado (Campinas) ou R\$ 20,00 (vinte reais), caso você resida nas cidades vizinhas a Campinas". Ressalta-se que a Resolução CNS nº 466 de 2012, item II.21, determina que a importância referente a ressarcimento de gastos aos participantes de pesquisa deve se ater exclusivamente às despesas do participante e seus acompanhantes, quando for o caso (isto é, sem limitar o ressarcimento, estipulando os itens que serão ressarcidos e/ou os valores máximos). Assim, solicita-se reescrever o trecho substituindo "auxílio transporte" e "ajuda de custo para pagamento do transporte" por "ressarcimento em caso de gastos relativos à transporte e

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.018.746

alimentação, por exemplo", sem que seja determinado seu valor exato, garantindo também o ressarcimento dos acompanhantes, quando necessário. Solicita-se adequação deste documento.

RESPOSTA: O texto relativo à "ajuda de custos para pagamento do transporte", do item "Procedimentos do estudo", foi alterado para: Você e seu(s) acompanhante(s), se houver, receberão o ressarcimento em caso de gastos relativos à transporte e alimentação.

O texto relativo ao "auxílio transporte", do item "Ressarcimento e indenização", foi alterado para: Você e seu(s) acompanhante(s), quando necessário, receberão ressarcimento em caso de gastos relativos à transporte e alimentação.

ANÁLISE: Pendência atendida.

3.3. Especificamente no documento "TCLE_C", verificar trecho marcado em amarelo se as informações contidas nele estão corretas para o relator poder avaliar adequadamente.

RESPOSTA: As informações contidas no trecho marcado em amarelo estão devidamente corretas. A marcação em amarelo foi erroneamente inserida no texto.

ANÁLISE: Pendência atendida.

3.4. Especificamente no documento "TCLE_D", no Campo "Benefícios à saúde", lê-se "... o uso do produto cosmético em estudo poderá proporcionar melhorias relacionadas ao aumento da hidratação, firmeza e elasticidade da pele corporal, fortalecimento da barreira cutânea e melhora da textura da pele". No entanto, não se pode afirmar que os benefícios são os possíveis resultados da pesquisa, uma vez que podem não vir a ocorrer. Solicita-se a alteração do texto, indicando que não há benefícios diretos ao participante.

RESPOSTA: O texto do item "Benefícios à saúde" do TCLE_D, foi alterado para: Não existem benefícios diretos à sua saúde. Entretanto, além de estar contribuindo para o avanço da ciência, o que irá beneficiar outras pessoas no futuro, caso você aceite participar dessa pesquisa, os dados fornecidos por você contribuirão para a elaboração de um relatório de pesquisa bem como possíveis publicações científicas.

ANÁLISE: Pendência atendida.

4. Quanto ao documento anexado "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1524031.pdf:

4.1. Justificar o orçamento no valor de R\$R\$ 10.000,00 como recursos próprios.

RESPOSTA: O valor de R\$ 10.000,00 será pago com os recursos próprios da pesquisadora Juliana Rodrigues Pinto. Este valor será empregado nos custos relativos à transporte e/ou alimentação dos

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.018.746

participantes da pesquisa, aquisição de algumas matérias-primas e impressão do TCLE. A pesquisadora faz parte do quadro de colaboradores do Grupo Kosmoscience, onde os estudos clínicos serão conduzidos. Os gastos relativos ao uso dos equipamentos não serão cobrados pela empresa, como forma de incentivo à capacitação de sua colaboradora. Os ensaios serão conduzidos no laboratório pela própria pesquisadora não gerando gastos extras com mão de obra. A conclusão do mestrado deverá contribuir para uma futura promoção da colaboradora na empresa.

ANÁLISE: Pendência atendida.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).
- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-867
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.018.746

apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1524031.pdf	30/04/2020 15:33:44		Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA.pdf	30/04/2020 15:32:33	Juliana Rodrigues Pinto	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_3966277.pdf	30/04/2020 15:32:10	Juliana Rodrigues Pinto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DE_PESQUISA.pdf	30/04/2020 15:31:23	Juliana Rodrigues Pinto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_D.pdf	30/04/2020 15:30:50	Juliana Rodrigues Pinto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_C.pdf	30/04/2020 15:30:44	Juliana Rodrigues Pinto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_B.pdf	30/04/2020 15:30:36	Juliana Rodrigues Pinto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLE_A.pdf	30/04/2020 15:30:27	Juliana Rodrigues Pinto	Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.018.746

Ausência	TCLE_A.pdf	30/04/2020 15:30:27	Juliana Rodrigues Pinto	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	30/04/2020 15:29:21	Juliana Rodrigues Pinto	Aceito
Outros	doc1.pdf	10/03/2020 18:14:17	Silas Arandas Monteiro e Silva	Aceito
Outros	AUTORIZACAO_PARA_COLETA_DE_DADOS.pdf	10/03/2020 16:48:34	Juliana Rodrigues Pinto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 11 de Maio de 2020

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
 (Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-867
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

VERSÃO 5: EMENDA

 CEPUNICAMP COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA	UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS	 Plataforma Brasil										
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP												
DADOS DA EMENDA Título da Pesquisa: DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA CLÍNICA DE FORMULAÇÃO TÓPICA PARA PELE COM DERMATOPOROSE EM PACIENTES SADIOS E Pesquisador: Silas Arandas Monteiro e Silva Área Temática: Versão: 5 CAAE: 29880820.2.0000.5404 Instituição Proponente: Faculdade de Ciências Farmacêuticas Patrocinador Principal: Financiamento Próprio DADOS DO PARECER Número do Parecer: 4.988.643 Apresentação do Projeto: O parecer inicial é elaborado com base na transcrição editada do conteúdo do registro do protocolo na Plataforma Brasil e dos arquivos anexados à Plataforma Brasil. Os pareceres de retorno, emendas e notificações são elaborados a partir dos dados e arquivos da última versão apresentada. Trata-se de SOLICITAÇÃO DE EMENDA (E1) para protocolo originalmente aprovado em 11/05/2020 para modificações nos objetivos secundários, inclusão de novas fases do estudo, inclusão de novas metodologias, modificações nos locais de realização da pesquisa, modificações nos modelos de TCLE, extensão de cronograma e inclusão de nova pesquisadora. O texto do parecer reflete a documentação apresentada na solicitação, que está detalhadamente descrita ao final do parecer. INTRODUÇÃO: O processo de envelhecimento cutâneo é desencadeado por fatores intrínsecos e extrínsecos. Algumas principais característica do envelhecimento cutâneo são a perda de firmeza e elasticidade, o aparecimento de rugas e manchas, a redução da hidratação e da eficiência da barreira cutânea, além disso, pode ocorrer o desenvolvimento de lesões cancerígenas na pele, devido à exposição repetida e prolongada ao sol (KIM et al, 2011). O termo dermatoporose é utilizado para descrever a insuficiência cutânea crônica e a fragilidade da pele devido ao envelhecimento. Esta condição pode começar a partir dos 60 anos de idade e ser totalmente desenvolvida entre os 70 e 90 anos (KAYA et al, 2007). A dermatoporose tem diferentes causas												
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 60%;">Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas</td> <td style="width: 40%;">CEP: 13.083-887</td> </tr> <tr> <td>Bairro: Barão Geraldo</td> <td></td> </tr> <tr> <td>UF: SP</td> <td>Município: CAMPINAS</td> </tr> <tr> <td>Telefone: (19)3521-8936</td> <td>Fax: (19)3521-7187</td> </tr> <tr> <td colspan="2">E-mail: cep@unicamp.br</td> </tr> </table>			Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas	CEP: 13.083-887	Bairro: Barão Geraldo		UF: SP	Município: CAMPINAS	Telefone: (19)3521-8936	Fax: (19)3521-7187	E-mail: cep@unicamp.br	
Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas	CEP: 13.083-887											
Bairro: Barão Geraldo												
UF: SP	Município: CAMPINAS											
Telefone: (19)3521-8936	Fax: (19)3521-7187											
E-mail: cep@unicamp.br												



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 4.988.643

etiológicas, como: envelhecimento cronológico e exposição solar e desprotegida. O uso crônico de corticosteróides, considerando tanto tópicos quanto sistêmicos, também pode ser considerado outra causa etiológica importante (KAYA et al, 2007). Essa síndrome recente é marcada por fragilidade cutânea crônica, clinicamente representada por afinamento da pele, púrpura senil, laceração da pele e, nos casos mais graves, hematoma dissecante (KURASHIGE et al., 2013). Ainda não existe um tratamento eficaz para a dermatoporose até o momento. O uso prolongado de ácido retinóico pode melhorar os sinais clínicos da síndrome (BARNES et al., 2010; KAYA et al., 2005), entretanto, esta intervenção terapêutica pode causar irritação na pele. O diabetes é um dos mais comuns distúrbios endócrinos e afeta todos os sistemas orgânicos do corpo, incluindo a pele (LEVY et al, 2012). Aproximadamente 80% dos pacientes diabéticos apresentam ou já apresentaram algum problema cutâneo. As manifestações clínicas mais comuns são infecções cutâneas, xerose e doenças inflamatórias da pele. Indivíduos com diabetes tipo II são mais propensos a desenvolver manifestações cutâneas, do que aqueles com diabetes tipo I (DUFF et al, 2015). As manifestações dermatológicas do diabetes mellitus têm várias implicações para a saúde, desde aquelas esteticamente preocupantes até aquelas que podem ser fatais (RAGUNATHA et al, 2011). A alta prevalência de doenças de pele em pacientes com diabetes mellitus descritas na literatura endossa a importância clínica deste assunto e o alto impacto das complicações dermatológicas relacionados a doença (MACEDO et al, 2016)

DELINEAMENTO DA PESQUISA: Trata-se de estudo clínico longitudinal de até 60 dias, controlado, randomizado, cego para o participante, com intervenção, em cinco fases, utilizando produtos medicamentos de proteção cutânea, Fase 3. O estudo envolverá 240 indivíduos, com idades entre 18 e 90 anos (variando conforme a fase do estudo), diabéticos ou não diabéticos, oriundos da lista de espera da empresa Kosmoscience e do ambulatório de Dermatologia do HC-UNICAMP (variando conforme a fase do estudo). As fases, o número de participantes e métodos empregados nas várias fases são as seguintes: Primeira fase (n=80, Avaliação da pele através da técnica de Evaporimetria), Segunda fase (n=30, Avaliações da pele através das técnicas de Corneometria e Evaporimetria), Terceira fase (n=80, Avaliações da pele através das técnicas de Corneometria, Evaporimetria, Cutometria e Ultrassonografia), Quarta fase_Grupo instituto (n=25, Avaliações da pele através das técnicas de Corneometria, Evaporimetria, Espectroscopia de Refletância Difusa e Análise de Microimagens), Quarta fase_Grupo ambulatório (sem biópsia, n=20, Avaliações da pele através das técnicas de Corneometria, Evaporimetria, Ultrassonografia e Análise de Microimagens), Quarta fase_Grupo ambulatório (com biópsia, n=5, Avaliações da pele através das técnicas de Corneometria, Evaporimetria, Ultrassonografia, Análise de Microimagens, Biópsia). O presente

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-867
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.988.643

projeto de pesquisa tem como objetivo desenvolver formulação cosmética corporal indicada para pacientes idosos e avaliar o efeito dessa formulação na melhora da hidratação, textura, propriedades mecânicas da pele e função da barreira cutânea. A avaliação da eficácia clínica da formulação cosmética será fundamentada em técnicas objetivas e não-invasivas. Para avaliar o efeito da formulação na melhora da hidratação será empregada a técnica de corneometria, que é fundamentada em medidas de capacitância da pele. As propriedades mecânicas da pele, tais como, firmeza e elasticidade serão avaliadas através da espectroscopia de refletância difusa, que é utilizada para avaliar compostos fluoróforos da pele. Neste estudo, serão avaliadas as intensidades de fluorescência do colágeno e elastina da pele. A textura será avaliada através da obtenção de microimagens da pele e analisada através de parâmetros como suavidade e rugosidade da pele. A eficiência da barreira cutânea será avaliada através de medidas da perda de água transepidermal (TEWL), que é uma importante ferramenta para avaliar a integridade do estrato córneo e sua função como barreira. A Ultrassonografia de Alta-Frequência será empregada para avaliar a melhora da condição dérmica e epidérmica através de parâmetros relacionados a espessura dérmica e eco-densidade. E por fim, será utilizada a técnica de biópsia por punch para avaliar a eficácia da formulação em proporcionar aumento de biomarcadores teciduais relacionados a estrutura da pele e a barreira cutânea através da técnica de imuno-histoquímica. Serão empregados métodos estatísticos para avaliar a significância do efeito da formulação cosmética sobre a melhora da condição da pele. Os dados obtidos em cada técnica após 45 e 60 dias de uso serão estatisticamente comparados os dados basais. O efeito do produto também será estatisticamente comparado à uma formulação cosmética de mercado (UMIDITÁ® AI CREME ou similar). É esperado que a formulação desenvolvida promova melhora nos parâmetros estudados, contribuindo para a melhora da qualidade de vida dos participantes de pesquisa incluídos no estudo.

METODOLOGIA:

Para comprovar o efeito da formulação cosmética no tratamento e prevenção da dermatoporose serão aplicadas as seguintes técnicas biofísicas não invasivas ao longo do estudo:

- a) Corneometria: é fundamentada em medidas de capacitância elétrica, ou seja, a variação da constante dielétrica da água e de outras substâncias. O aumento no conteúdo de água do estrato córneo aumenta sua constante dielétrica, que é captada pelo capacitor formado entre a base da sonda Corneometer® CM825 e a pele, apresentando alterações no valor da capacitância.
- b) Evaporimetria: é fundamentada em medidas da taxa de perda transepidérmica de água da pele,

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-867
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 4.988.643

mais conhecida como TEWL (transepidermal water loss). A medida é realizada pela sonda Tewameter® TM300, que possui um cilindro aberto com dois sensores de temperatura e umidade capazes de medir a pressão do vapor de água que passa através da epiderme.

c) Cutometria: é uma técnica capaz de determinar as propriedades viscoelásticas da pele utilizando o método de sucção, onde o vácuo é aplicado verticalmente e paralelamente sobre a superfície da pele. As medidas de cutometria serão realizadas com a sonda Cutometer® MPA580.

d) Análise de microimagens da pele: as microimagens da pele serão obtidas com a micro câmera Visioscan® VC98 que captura imagens em 256 diferentes níveis de cinza, que são usados para calcular parâmetros relacionados à textura da pele, tais como: suavidade da pele e rugosidade da pele.

e) Espectroscopia de Refletância Difusa: os espectros de fluorescência da pele serão obtidos com o equipamento Fluoromax - Spectrofluometer 4C-TCSPC (Horiba Scientific). Esta técnica é empregada para caracterizar substâncias endógenas que produzem fluorescência sobre excitação, denominados fluoróforos. No presente estudo, serão analisadas as intensidades das bandas 295 nm (atribuída ao sinal do triptofano), 340 nm (atribuída as ligações cruzadas de colágeno tipo I passíveis de digestão por pepsina) e a banda 360 nm (atribuída a fluorescência da elastina).

f) Ultrassonografia: esta técnica é empregada para avaliar a espessura da derme e epiderme que está diretamente relacionada ao envelhecimento cutâneo. As imagens ultrassonográficas serão capturas com o equipamento Ultrassom HFU (High Frequency Ultrasound) 50 Mhz (DUB SkinScanner 75.2). Além da avaliação da espessura da derme e epiderme, será determinada ainda a ecogenicidade, que está relacionada com retenção de água entre as fibras de colágeno e com o envelhecimento e fotoenvelhecimento.

g) Imuno-histoquímica para biomarcadores teciduais: A imuno-histoquímica (IHQ) é um método de localização de antígenos (por exemplo, proteínas), explorando o princípio da ligação específica de anticorpos a antígenos em tecido biológico. A IHQ é amplamente utilizada na pesquisa básica para compreender a distribuição e localização de biomarcadores diferencialmente expressos em distintas partes de um tecido biológico. Os fragmentos de pele utilizado nesta análise serão coletados no início do estudo e após 60 dias de uso da formulação desenvolvida, em apenas uma pequena amostra (10%) dos participantes da pesquisa incluídos na quarta etapa da pesquisa.

Esta técnica será utilizada para a obtenção de indicadores moleculares da condição cutânea. Ela tem o objetivo de identificar o aumento na síntese de biomarcadores teciduais relacionados a dermatoporose, como o CD44, e relacionados a condição da barreira cutânea, como o Ki67 (proliferação celular), Integrina e Filagrina.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.063-867
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 4.988.643

O estudo será dividido em quatro etapas:

Na primeira etapa será realizada a avaliação dos emolientes com o objetivo de selecionar aqueles com melhor performance oclusiva da barreira cutânea, através de medidas da perda transepidermal de água (TEWL) da pele, pela técnica de evaporimetria. As medidas de TEWL da pele serão realizadas na condição basal, após 15 minutos, 2 e 6 horas da aplicação do emoliente sobre a pele. Nesta fase serão incluídos 80 participantes da pesquisa do sexo feminino, saudáveis, faixa etária entre 18 e 60 anos, com característica de pele corporal normal a seca. Os emolientes selecionados na primeira etapa do estudo serão empregados na manipulação de formulações cosméticas distintas, cuja a eficácia clínica hidratante e oclusiva de barreira cutânea serão avaliadas através das técnicas de corneometria e evaporimetria, respectivamente, na segunda etapa do estudo.

Na segunda etapa do estudo serão incluídos 30 participantes da pesquisa do sexo feminino, saudáveis, faixa etária entre 18 e 60 anos, com característica de pele corporal normal a seca. As medidas de capacitância e TEWL da pele serão realizadas na condição basal, após 15 minutos, 2 e 8 horas da aplicação das formulações cosméticas.

A terceira etapa do estudo consiste na caracterização clínica do perfil cutâneo senil através das técnicas de Corneometria, Evaporimetria, Cutometria e Ultrassonografia. Nesta etapa serão incluídos 80 participantes da pesquisa, ambos os sexos, saudáveis, faixa etária entre 60 e 90 anos.

E a quarta etapa será a avaliação da eficácia clínica a formulação cosmética desenvolvida pela equipe de pesquisa. A eficácia clínica da formulação cosmética será avaliada pela aplicação de um protocolo clínico controlado, randomizado e monocego.

A quarta etapa será dividida em 3 fases, denominadas: Etapa 4A, 4B e 4C. As metodologias envolvidas em cada fase estão descritas nos itens 8.4.1, 8.4.2 e 8.4.3, respectivamente e os critérios de inclusão e exclusão estão apresentados no item 11.3.1 e 11.3.2.

Serão incluídos na quarta etapa do estudo um total de 50 participantes da pesquisa, sendo 25 participantes da pesquisa saudáveis e 25 participantes da pesquisa portadores de Diabetes tipo I ou II.

As avaliações serão realizadas no dorso das mãos e na porção anterior dos antebraços, previamente ao início do uso da formulação cosmética, após 45 e 60 dias de uso domiciliar.

Os participantes da pesquisa serão orientados a aplicar a formulação cosmética em teste em uma mão e um antebraço (direito ou esquerdo) e manter a outra mão e antebraço como controle (com aplicação de um produto cosmético referência de mercado (UMIDITÁ® AI CREME - Reg. MS

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-867
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.988.643

2.2607.0090.0011 ou similar).

LOCAL DE REALIZAÇÃO DA PESQUISA: As etapas 1 e 2, e metade da etapa 4 do projeto de pesquisa (inclusão de 50% do painel de participantes da pesquisa), serão conduzidas nas instalações do Grupo Kosmoscience situada na Rua Sandoval Meireles, nº 72, Vila João Jorge, no município de Campinas, Estado de São Paulo. A Figura 1 ilustra a planta geral onde está instalada a Kosmoscience (Unidade I) e onde o estudo será conduzido.

A etapa 3 e a outra metade da etapa 4 serão conduzidas na Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, no ambulatório do departamento de Dermatologia, sediado na Rua Tessália Vieira de Camargo, 126 - Cidade Universitária, Campinas - SP, 13083-887.

POPULAÇÃO A SER ESTUDADA:

Primeira fase do estudo: serão incluídos 80 participantes da pesquisa, saudáveis, sexo feminino, pele corporal normal a seca, com faixa etária entre 18 e 60 anos. (TCLE _ ANEXO 1)

Segunda fase do estudo: serão incluídos 30 participantes da pesquisa, saudáveis, sexo feminino, pele corporal normal a seca, com faixa etária entre 18 e 60 anos. (TCLE _ ANEXO 2)

Terceira fase do estudo: serão incluídos 80 participantes da pesquisa, saudáveis, ambos os sexos, com faixa etária entre 60 e 90 anos. (TCLE _C ANEXO 3)

Quarta fase do estudo: serão incluídos 50 participantes da pesquisa, sendo 25 participantes da pesquisa saudáveis e 25 participantes da pesquisa portadores de Diabetes tipo I ou II, ambos os sexos, com faixa etária entre 60 e 90 anos. (TCLE _D ANEXO 4, TCLE _E ANEXO 5 ou TCLE _F ANEXO 6)

Os participantes da pesquisa serão incluídos no estudo independente de cor/raça, etnia, orientação sexual, classes e grupos sociais e deverão apresentar todas as características dos critérios de inclusão e nenhuma característica dos critérios de exclusão, conforme descrito item 11 deste documento.

GARANTIAS ÉTICAS AOS PARTICIPANTES DA PESQUISA: Este protocolo de pesquisa foi elaborado segundo as determinações da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos.

Todas as medidas que garantem a liberdade de participação, a integridade do participante da pesquisa e a preservação dos dados que possam identificá-lo, garantindo, especialmente, a privacidade, sigilo e confidencialidade estão esclarecidos no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Somente serão incluídos na pesquisa os participantes que consentirem a sua participação em caráter voluntário mediante a assinatura do TCLE, após explicação completa do estudo, dos riscos

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.988.643

envolvidos e dos procedimentos necessários para aderência ao estudo. O TCLE será impresso e assinado em duas vias, sendo que uma via deverá ser arquivada no centro de pesquisa e a outra via será entregue ao participante da pesquisa.

Todas as informações e dados do participante da pesquisa coletados durante o estudo serão codificadas e/ou mascaradas, garantindo a confidencialidade da sua identidade e das informações.

PLANO DE RECRUTAMENTO DE PARTICIPANTES DA PESQUISA: Na primeira e segunda fase do estudo, os participantes da pesquisa serão selecionados a partir do banco de participantes cadastrados na Kosmoscience atendendo ao número da população a ser estudada e considerando os critérios de inclusão e exclusão descritos no item 11 deste projeto de pesquisa.

Na terceira fase do estudo, o recrutamento de participantes da pesquisa será realizado a partir do banco de pacientes cadastrados no ambulatório de dermatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, atendendo ao número da população a ser estudada e considerando os critérios de inclusão e exclusão do estudo.

Na quarta fase do estudo, o recrutamento de participantes da pesquisa será realizado parte (50%) a partir do banco de participantes cadastrados na Kosmoscience, e a outra parte (50%) será realizado a partir do banco de pacientes cadastrados no ambulatório de dermatologia Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, atendendo ao número da população a ser estudada e considerando os critérios de inclusão e exclusão do estudo. É importante ressaltar que na quarta fase do estudo serão incluídos participantes da pesquisa saudáveis e portadores de Diabetes tipo I ou II. Nesta etapa, o que é considerado saudável, é não possuir Diabetes do tipo I ou II. No entanto, alguns participantes deverão apresentar sinais de dermatoporose, que é caracterizada por uma insuficiência cutânea crônica e a fragilidade da pele devido ao envelhecimento, o que em muitos casos precisa de tratamento e acompanhamento dermatológico, o que pode justificar a presença destes participantes da pesquisa no banco de pacientes cadastrados no ambulatório de dermatologia da FCM.

A abordagem, ou seja, o convite dos participantes para participar da pesquisa será realizada via contato telefônico.

Por volta de 10 dias antes do início estimado da etapa de execução da pesquisa, a pesquisadora realizará o contato telefônico com os participantes da pesquisa pré-selecionados, para informar sobre os aspectos básicos da pesquisa e identificar se existe ou não interesse do participante em participar da pesquisa. Caso o participante pré-selecionado demonstre interesse em participar da pesquisa, ele será convidado a comparecer ao laboratório da Kosmoscience ou ao ambulatório de dermatologia do

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-867
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.988.643

FCM da Unicamp, no dia e horário agendados para conhecer os detalhes completos do estudo que serão informados pelo pesquisador responsável.

Os participantes da pesquisa serão instruídos para suspender o uso de quaisquer produtos de uso tópico na(as) região(ões) de avaliação 48 horas antes do início do estudo. Os participantes da pesquisa receberão também instruções sobre os horários, tipos de avaliações que serão feitas, modo de uso do produto, tempo de duração do estudo, entre outras informações pertinentes ao estudo.

Os participantes da pesquisa que comparecerem ao laboratório da Kosmoscience ou ao ambulatório de dermatologia da FCM da Unicamp, e o acompanhante quando necessário, receberão o ressarcimento em caso de gastos relativos à transporte e alimentação. Além do ressarcimento relativo à alimentação, quando necessário, durante a permanência do participante da pesquisa no laboratório, ficará disponível uma mesa com café, chá e biscoito, para que o mesmo se alimente quando sentir vontade.

Os participantes da pesquisa serão orientados e esclarecidos sobre os objetivos e métodos do estudo e a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. Os termos de consentimento livre e esclarecido preenchidos e assinados serão arquivados na brochura do estudo.

O controle de possíveis intercorrências relacionadas ao uso do produto em estudo, tais como, o surgimento de reações cutâneas irritativas e/ou alergênicas, ou sensações de desconforto, será realizado via atendimento médico realizado pela médica responsável pelo estudo Dra. Ana Lúcia Tabarini Alves Pinheiro CRM 98.484 (Responsável Laboratório Kosmoscience) ou Profa. Dra. Renata Ferreira Magalhães CRM 88163 (Chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas da Unicamp) ou outro profissional dermatologista, na ausência destas.

Os participantes da pesquisa serão instruídos via TCLE, a suspender imediatamente o uso do produto em estudo, caso seja observado qualquer desconforto ou reação adversa e entrar imediatamente em contato com o pesquisador responsável, cujo dado para contato está relacionado no TCLE. A disponibilidade do atendimento será garantida 24 horas por dia por telefone ou pessoalmente no local da pesquisa.

Crêterios de Inclusão: Os participantes serão incluídos nas respectivas etapas da pesquisa caso atendam todos os critérios de inclusão descritos nos itens 11.1, 11.2 ou 11.3 (11.3.1 e 11.3.2) - Crêterios de Inclusão - do protocolo de pesquisa.

Crêterios de Exclusão: Os participantes serão incluídos na pesquisa caso não violem nenhum dos critérios de exclusão descritos nos itens 11.1, 11.2 ou 11.3 (11.3.1 e 11.3.2) - Crêterios de Exclusão - do protocolo de pesquisa.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prêdio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.063-867
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 4.988.643

As metodologias propostas para o estudo são: As metodologias propostas para o estudo são:-
 Corneometria: é fundamentada em medidas de capacitância elétrica, ou seja, a variação da constante dielétrica da água e de outras substâncias. O aumento no conteúdo de água do estrato córneo aumenta sua constante dielétrica, que é captada pelo capacitor formado entre a base da sonda Corneometer® CM825 e a pele, apresentando alterações no valor da capacitância.- Evaporimetria: é fundamentada em medidas da taxa de perda transepidérmica de água da pele, mais conhecida como TEWL (transepidermal water loss). A medida é realizada pela sonda Tewameter® TM300, que possui um cilindro aberto com dois sensores de temperatura e umidade capazes de medir a pressão do vapor de água que passa através da epiderme. - Cutometria: é uma técnica capaz de determinar as propriedades viscoelásticas da pele utilizando o método de sucção, onde o vácuo é aplicado verticalmente e paralelamente sobre a superfície da pele. As medidas de cutometria serão realizadas com a sonda Cutometer® MPA-580.- Análise de microimagens da pele: as microimagens da pele serão obtidas com a micro câmera Visioscan® VC98 que captura imagens em 256 diferentes níveis de cinza, que são usados para calcular parâmetros relacionados à textura da pele, tais como: suavidade da pele e rugosidade da pele.- Espectroscopia de Refletância Difusa: os espectros de fluorescência da pele serão obtidos com o equipamento Fluoromax - Spectrofluometer 4C-TCSPC (Horiba Scientific). Esta técnica é empregada para caracterizar substâncias endógenas que produzem fluorescência sobre excitação, denominados fluoróforos. No presente estudo, serão analisadas as intensidades das bandas 295 nm (atribuída ao sinal do triptofano), 340 nm (atribuída as ligações cruzadas de colágeno tipo I passíveis de digestão por pepsina) e a banda 360 nm (atribuída a fluorescência da elastina).- Ultrassonografia: esta técnica é empregada para avaliar a espessura da derme e epiderme que esta diretamente relacionada ao envelhecimento cutâneo. As imagens ultrassonográficas serão capturas com o equipamento Ultrassom HFU (High Frequency Ultrasound) 50 Mhz (DUB SkinScanner 75.2). Além da avaliação da espessura da derme e epiderme, será determinada ainda a ecogenicidade, que está relacionada com retenção de água entre as fibras de colágeno e com o envelhecimento e fotoenvelhecimento.- Imuno-histoquímica para biomarcadores teciduais: Esta técnica será utilizada para a obtenção de indicadores moleculares da condição cutânea. Ela tem o objetivo de identificar o aumento na síntese de biomarcadores teciduais relacionados a dermatoporose, como o CD44, e relacionados à estrutura da pele como o Colágeno e o Ácido Hialurônico
 Metodologia de análise de dados: Serão empregados cálculos matemáticos e métodos estatísticos para a avaliação da significância dos resultados obtidos. A homogeneidade dos dados basais, quando aplicável, será avaliada através do método do teste t-Student, pareado, considerando um

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.063-867
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.988.643

intervalo de confiança de 95%. A significância dos resultados obtidos ao longo do estudo será avaliada aplicando-se o método de análise de variância (ANOVA), com pós-teste de Dunnett, considerando um intervalo de confiança de 95%. A comparação entre o efeito do produto investigacional versus controle, quando aplicável, será avaliada através do método do teste t-Student, pareado, considerando um intervalo de confiança de 95%. O Projeto de Pesquisa apresenta em detalhes os cálculos e métodos estatísticos aplicados em cada técnica empregada ao longo do estudo.

Desfecho Primário: O desfecho primário deste estudo é desenvolver uma formulação cosmética de aplicação corporal, indicada para a pele senil, e avaliar através da combinação de técnicas biofísicas, espectroscópica, de imagens e imuno-histoquímica, a eficácia do produto em prevenir e tratar a dermatoporose em participantes saudáveis e diabéticos.

Objetivo da Pesquisa:

Relevância social: Um dos fatores demográficos mais importantes da atualidade é o significativo aumento da população de idosos. Hoje, um expressivo número de pessoas chega à terceira idade, atingindo 80 a 90 anos. Ao mesmo tempo em que cresce a expectativa de vida, cresce também a busca pela melhora na qualidade de vida após os 60 anos, e isto inclui também os cuidados para manter uma pele com aparência mais jovem e saudável. Após os 60 anos, a pele torna-se cada vez mais frágil, levando a manifestações clínicas mais graves e acentuadas, denominadas dermatoporose. A fragilidade da pele pode ser ainda mais prejudicial, levando a maiores complicações clínicas, em pessoas idosas portadores de Diabetes, já que existem uma série de ocorrência de distúrbios cutâneos relacionados à doença. Devido à necessidade de um cuidado mais intensivo, torna-se importante o desenvolvimento de produtos cosméticos direcionados para o cuidado da pele frágil e envelhecida. A formulação cosmética a ser desenvolvida e avaliada clinicamente neste projeto, visa tratar e prevenir as manifestações clínicas da dermatoporose, melhorando a aparência e a saúde da pele, proporcionando melhora na qualidade de vida dos consumidores alvo do produto. Neste projeto de pesquisa serão incluídos pacientes idosos saudáveis e portadores de Diabetes tipo I e II.

Hipótese: O presente estudo será baseado na hipótese que a formulação cosmética desenvolvida poderá tratar e prevenir as manifestações clínicas da dermatoporose em participantes da pesquisa com idade entre 60 e 90 anos, sadios ou portadores de Diabetes tipo I ou II.

Objetivo primário: O presente projeto de pesquisa tem como objetivo principal desenvolver formulação cosmética de aplicação corporal indicada para prevenir e tratar a dermatoporose em pacientes senis saudáveis e portadores de Diabetes tipo I e II.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.063-867
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.988.643

Objetivos secundários: Os objetivos específicos do presente projeto de pesquisa são: - Avaliar e selecionar os emolientes (matéria-prima) com a melhor performance oclusiva da barreira cutânea através da técnica de Evaporimetria. - Avaliar e selecionar a formulação (produto final) com a melhor performance oclusiva de barreira cutânea e hidratante através das técnicas de Evaporimetria e Corneometria, respectivamente. - Caracterizar clinicamente o perfil cutâneo senil por métodos biofísicos não invasivos. - Avaliar a eficácia de formulação cosmética desenvolvida pelo grupo de pesquisa em proporcionar melhoria da hidratação da pele pela técnica de Corneometria; - Avaliar a eficácia da formulação em proporcionar melhoria da eficiência da barreira cutânea pela técnica de Evaporimetria; - Avaliar a eficácia da formulação em proporcionar melhoria da textura da pele através da análise de microimagens; - Avaliar a eficácia da formulação em proporcionar melhoria da firmeza e elasticidade da pele através da Espectroscopia de Reflexão Difusa. - Avaliar a eficácia da formulação em proporcionar melhorias da condição dérmica e epidérmica através da Ultrassonografia de Alta-Frequência. - Avaliar a eficácia da formulação em proporcionar aumento de biomarcadores teciduais relacionados a estrutura da pele e a barreira cutânea através da técnica de imuno-histoquímica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores informaram quanto aos riscos e desconfortos previstos para os participantes da pesquisa que: - Riscos relacionados aos produtos testados durante o estudo: não são esperados riscos para a saúde do participante da pesquisa, no entanto, raramente, em função das características individuais de cada participante da pesquisa, poderão ocorrer reações adversas leves, tais como, coceira, vermelhidão e/ou dermatites. Todos os cuidados necessários para reduzir, controlar e/ou eliminar estes riscos serão tomados. Desta forma, não são esperados eventos adversos graves ou mesmo moderados. Nos retornos previstos para o estudo (após 45 e 60 dias de uso domiciliar), serão observadas as áreas da pele e imediações onde foi aplicado o produto em estudo buscando determinar possíveis indicadores de desconforto ou reação adversa ao produto. Caso seja observada a manifestação de algum desconforto ou reação adversa, a mesma será tratada, seguindo procedimentos idôneos, os quais serão executados pela médica responsável da Kosmoscience (Dra. Ana Lúcia Tabarini Alves Pinheiro CRM 98.484) ou pela médica responsável pelo ambulatório de dermatologia do HC – Unicamp (Profa. Dra. Renata Ferreira Magalhães CRM 88163) em conjunto com o pesquisador responsável. Assim, medidas de precaução estão previstas para evitar qualquer risco à saúde do participante da pesquisa. - Riscos relacionados aos procedimentos do estudo: Com relação aos procedimentos envolvidos, a maioria (exceto a biópsia) consiste em técnicas não invasivas que não oferecem riscos à saúde física do

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.063-867
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 4.988.643

participante da pesquisa. Alguns procedimentos exigem que os participantes da pesquisa permaneçam imóveis (sem mexer a região que estará sendo avaliada), e em alguns casos o participante da pesquisa não poderá falar durante o procedimento. Esta condição poderá causar desconforto, especialmente nos participantes com um perfil mais agitado. Nenhum equipamento utilizado no estudo é pesado ou capaz de gerar uma pressão forte sobre a pele, entretanto, o participante da pesquisa sentirá a pressão do equipamento sobre a sua pele durante o procedimento, e um equipamento, chamado Cutometer, pode proporcionar um leve belisco na pele durante o procedimento. Os participantes da pesquisa mais sensíveis ao frio poderão apresentar desconforto por permanecer em sala com temperatura entre 20 e 24 °C, previamente e durante toda a realização dos procedimentos no laboratório. A sensibilidade ao frio também poderá gerar desconforto quando o gel necessário para a captura das imagens ultrassônicas for aplicado sobre a pele. O gel é gelado e poderá causar desconforto nos participantes mais sensíveis. O procedimento de biópsia que será realizado no 1º e 60º dia do estudo, somente com os participantes da pesquisa incluídos na etapa 4C do projeto de pesquisa, é um procedimento que causa dor e pode causar um leve sangramento. A intensidade da dor poderá variar de acordo com a sensibilidade do participante da pesquisa à dor. Como o fragmento de pele coletado durante o procedimento é muito pequeno, não é necessário dar pontos, no entanto, será necessário fazer um curativo no local. O participante da pesquisa poderá sentir dor e/ou incômodo na região onde a biópsia será realizada por alguns dias após o procedimento. Todos os cuidados necessários que devem ser tomados com o local da biópsia (limpeza e curativo), e demais informações pertinentes ao procedimento, estão descritos no TCLE (TCLE_F) e serão informados ao participante da pesquisa, para que ele avalie e decida por consentir ou não a sua participação na pesquisa. É importante ressaltar que, a qualquer momento, se houver sensação de desconforto ou insegurança, que o participante da pesquisa venha a relatar ou que seja observado pelo pesquisador responsável, o procedimento será imediatamente suspenso e o participante da pesquisa poderá/será dispensado de participar do estudo, sem qualquer penalização e/ou prejuízo, de qualquer natureza, econômica ou psicológica”.

Os pesquisadores informaram quanto aos benefícios diretos previstos para os participantes da pesquisa que “O conhecimento sobre as bases moleculares da pele permite o desenvolvimento mais assertivo de formulações de uso tópico para o cuidado da pele senil. Se levarmos em consideração também que a pele pode ser a “porta de entrada” de microrganismo, é importante mantê-la saudável, especialmente quando falamos da população senil, que requer um cuidado mais específico. A biópsia é um procedimento considerado rápido e seguro, quando realizado por

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.063-867
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.988.643

profissional qualificado, e que nos permite aprofundar no conhecimento molecular da pele senil de forma rápida e muito eficaz. Este projeto se propõe a concepção racional de preparações tópicas com olhar de viabilidade econômica para um tratamento seguro, conveniente e de alta performance no cuidado e reparo da pele senil. Traz como proposta conhecimento subsidiário para aplicação no desenvolvimento industrial de formulações de uso tópico que podem ser preparadas e comercializados em preços mais acessíveis a população. Convém mencionar que as mesmas propostas também podem ser viabilizadas em produção de menor escala, como em farmácias magistrais, sendo passível de estarem presentes em receitas dermatológicas”.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A EQUIPE DE PESQUISADORES citada na capa do projeto de pesquisa e na PB inclui SILAS ARANDAS MONTEIRO E SILVA (Farmacêutico, Pós-doc na FCF-UNICAMP, Pesquisador responsável), GISLAINE RICCI LEONARDI (Farmacêutica, Docente na FCF-UNICAMP), JULIANA RODRIGUES PINTO (Farmacêutica, Gestora de Pesquisa Clínica na Kosmoscience Ciência e Tecnologia Cosmética Ltda, Mestranda no PPG de Ciências Farmacêuticas da FCF-UNICAMP), ANA LÚCIA TABARINI ALVES PINHEIRO (Médica, Diretora Clínica e Responsável Médica da Kosmoscience Ciência e Tecnologia Cosmética Ltda) e RENATA FERREIRA MAGALHÃES (Médica, Docente da Disciplina de Dermatologia, Departamento de Clínica Médica da FCM-UNICAMP, incluída em E1).

O orçamento descrito na PB informa que a pesquisa terá custo de R\$ 10.600,00 para aquisição de material de consumo, medicamentos e custos com os participantes da pesquisa e será bancado pelos pesquisadores.

A pesquisa foi classificada na Grande Área 4 (Ciências da Saúde) e tem como título público “DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA CLÍNICA DE FORMULAÇÃO TÓPICA PARA PELE COM DERMATOPOROSE EM PACIENTES SADIOS E DIABÉTICOS”.

A pesquisa não foi classificada nas áreas temáticas especiais.

A Instituição proponente do protocolo é a Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNICAMP e a KOSMOSCIENCE CIENCIA E TECNOLOGIA COSM IMP EXP LTDA foi listada Instituição Coparticipante. O cronograma proposto no projeto informa o início no primeiro semestre de 2020, o término no segundo semestre de 2023 e prevê 48 meses (8 semestres) para conclusão da pesquisa. O cronograma da pesquisa na PB, como inicialmente aprovado, indica que a pesquisa foi iniciada em 01/04/2020 e tinha sua conclusão prevista para 30/12/2022, em cerca de 33 meses. O cronograma descrito na PB em E1 indica que a pesquisa será concluída em 29/12/2023, em cerca de 45 meses, 12 meses de extensão em relação à data originalmente prevista.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-867
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.988.643

Em 29/06/2021 os PESQUISADORES SOLICITARAM EMENDA (E1) ao protocolo para diversas alterações, descritas e justificadas a seguir:

CONFORME TEXTO DA PB:

"Basicamente, a emenda se fez necessária devido a alteração do local de execução do estudo na etapa 3 e parte da etapa 4 (50% do painel); Alteração de técnica (de: espectroscopia de refletância difusa, para: ultrassonografia) que será empregada para avaliar a pele dos participantes da pesquisa incluídos em parte da etapa 4 do projeto (somente os participantes que serão incluídos no ambulatório de dermatologia da FCM); Inclusão do procedimento de biópsia para avaliação de biomarcadores teciduais por imunohistoquímica (somente 5 participantes da pesquisa); Alteração do uso de um produto placebo por um produto comparativo de mercado. Devido às alterações propostas, também foi necessário atualizar o cronograma, orçamento do projeto, modelos de TCLE (modelos C e D) e incluir novos modelos de TCLE (modelos E e F)".

CONFORME CARTA DE SOLICITAÇÃO DE EMENDA:

"1. Quanto ao arquivo "PROJETO_DE_PESQUISA":

1.1. O objetivo do projeto de pesquisa é desenvolver uma formulação cosmética, de aplicação corporal, para prevenir e tratar a dermatoporose. É fundamental que além de ser eficaz e segura, a formulação desenvolvida apresente um bom custo-benefício, em relação aos produtos disponíveis no mercado. Desta maneira, optou-se por utilizar um produto comparativo de mercado, considerado uma referência desta categoria de produto cosmético, e que apresenta um alto valor agregado, ao invés do produto placebo. Devido à esta alteração, foram realizadas as seguintes adequações no protocolo de pesquisa:

1.1.1 Uma frase no item "Resumo", foi alterado de: O efeito do produto também será estatisticamente comparado à uma formulação cosmética placebo; para: O efeito do produto também será estatisticamente comparado à uma formulação cosmética de mercado (UMIDITÁ® AI CREME ou similar).

1.1.2 Na última frase do item "3. Hipóteses", a palavra placebo foi alterada para: referência de mercado (UMIDITÁ® AI CREME - Reg. MS 2.2607.0090.0011 ou similar).

1.1.3 A primeira frase do item "8.4.1. Produto investigacional", a palavra placebo foi alterada para: referência de mercado (UMIDITÁ® AI CREME - Reg. MS 2.2607.0090.0011 ou similar). Na frase seguinte, a palavra placebo foi alterada para: comparativo de mercado.

1.1.4 Nos subitens descritos a seguir, a palavra placebo foi alterada para comparativo de mercado. -

8.4.4.1.1 Métodos estatísticos (a, b e c); - 8.4.4.2.1 Métodos estatísticos (a, b e c); - 8.4.4.3.1 Métodos estatísticos (a, b e c); - 8.4.4.4.1 Métodos estatísticos (a, b, c e d);

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 4.988.643

1.2. Foram acrescentados dois objetivos específicos no item "2 – Objetivos", conforme descrito a seguir: - Avaliar a eficácia da formulação em proporcionar melhorias da condição dérmica e epidérmica através da Ultrassonografia de Alta-Frequência. - Avaliar a eficácia da formulação em proporcionar aumento de biomarcadores teciduais relacionados a estrutura da pele e a barreira cutânea através da técnica de imuno-histoquímica.

1.3. Para atender ao objetivo específico que foi adicionado ao projeto de pesquisa "Avaliar a eficácia da formulação em proporcionar aumento de biomarcadores teciduais relacionados a estrutura da pele e a barreira cutânea através da técnica de imuno-histoquímica", foi adicionado tópico "g) Imuno-histoquímica para biomarcadores teciduais" ao item "3. Hipóteses":

1.4. O local de execução da etapa 3 do projeto de pesquisa será alterado de: Laboratório Kosmoscience, para: Ambulatório de dermatologia Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp. Esta alteração será realizada, pois, no ambulatório expandimos o escopo de local de seleção e recrutamento para ampliar nossa capacidade de inclusão de participantes voluntários, principalmente relacionado ao grupo com dermatoporse e/ou diabéticos. Este perfil clínico é mais abundante em condição ambulatorial. A execução da etapa 4 do projeto de pesquisa será realizada em dois locais distintos: 50% do painel será incluído e as avaliações serão conduzidas no Laboratório Kosmoscience e 50% do painel será incluído e as avaliações serão conduzidas no Ambulatório de dermatologia Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp. Esta alteração deverá ser realizada, pois, a equipe do projeto avaliou ser importante incluir pacientes do ambulatório de dermatologia, e que provavelmente farão parte da etapa 3 do projeto, na etapa de avaliação da formulação desenvolvida (etapa 4). Devido a impossibilidade de transportar o equipamento Fluoromax - Spectrofluometer 4C-TCSPC até as dependências do ambulatório, optou-se por substituir a avaliação da melhora da firmeza e elasticidade da pele evidenciadas pelo aumento da síntese de colágeno e elastina por espectroscopia de refletância difusa, pela avaliação da condição dérmica e epidérmica por ultrassonografia de alta frequência, que deverá ser realizada com o equipamento Ultrassom 50 MHz Dub® SkinScanner, e somente no painel de participantes que será incluído no ambulatório de dermatologia da FCM. Para o grupo de participantes da pesquisa que será incluído no Laboratório Kosmoscience não haverá nenhuma alteração. Optou-se também por incluir um procedimento de biópsia, para a coleta de pequenos fragmentos da pele, que serão usados para a avaliação do aumento de biomarcadores teciduais pela técnica de imuno-histoquímica. Esta técnica será utilizada para a avaliação de indicadores moleculares da condição cutânea, e será realizada somente com 5 participantes da pesquisa que serão incluídos no ambulatório de dermatologia da FCM. Devido às alterações propostas pela equipe de pesquisa,

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.063-867
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.988.643

foram realizadas as adequações no projeto de pesquisa descritas nos itens 1.4.1 a 1.4.14.

1.4.1. No item "4. Local de realização da pesquisa", foram incluídas as informações: As etapas 1 e 2, e metade da etapa 4 do projeto de pesquisa (inclusão de 50% do painel de participantes da pesquisa). A etapa 3 e a outra metade da etapa 4 serão conduzidas na Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, no ambulatório do departamento de Dermatologia, sediado na Rua Tessália Vieira de Camargo, 126 - Cidade Universitária, Campinas - SP, 13083-887.

1.4.2. No item "5. População a ser estudada" foi citado a inclusão dos modelos de TCLE nos Anexos 5 e 6. Estes modelos de TCLE serão aplicados no painel de participantes da pesquisa que será incluído no ambulatório de dermatologia da FCM da Unicamp.

1.4.3. No item "7. Plano de recrutamento de participantes da pesquisa" foram adicionadas informações para detalhar como serão realizados os recrutamentos de participantes da pesquisa na terceira e quarta fase do estudo, informações referentes ao ressarcimento de participantes da pesquisa que serão incluídos no Laboratório Kosmoscience ou no ambulatório de dermatologia da FCM da Unicamp e foi incluída a Profa. Dra. Renata Ferreira Magalhães CRM 88163 (Chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas da Unicamp) como uma das responsáveis pelo controle de possíveis intercorrências relacionadas ao uso do produto em estudo.

1.4.4. No item "8. Avaliação da eficácia clínica da formulação desenvolvida" foi detalhado como serão divididos os participantes da pesquisa que serão incluídos nesta fase do estudo. Haverá o "Grupo instituto" (25 participantes da pesquisa recrutados aleatoriamente a partir do banco de participantes cadastrados na Kosmoscience) e o "Grupo ambulatório" (25 participantes da pesquisa recrutados aleatoriamente a partir do banco de pacientes cadastrados no ambulatório de dermatologia do HC da Unicamp). O item descreve com detalhes quais avaliações serão realizadas como cada grupo de estudo.

1.4.5. Foi acrescentado o item "8.4.4.5. Avaliação da condição dérmica e epidérmica por ultrassonografia de alta frequência" e o subitem "8.4.4.5.1. Métodos estatísticos".

1.4.6. Foi acrescentado o item "8.4.4.6. Avaliação do aumento de biomarcadores teciduais pela técnica de imuno-histoquímica" e os subitens "8.4.4.6.1. Biópsia – coleta de fragmentos teciduais", "8.4.4.6.2. Procedimento de análise" e "8.4.4.6.3. Método estatístico".

1.4.7. Atualização do item "9. Plano de trabalho e cronograma", que foi necessário devido as alterações no protocolo de pesquisa.

1.4.8. Atualização do item "10. Orçamento" devido a inclusão do procedimento de biópsia e a necessidade de compra de materiais para o mesmo.

1.4.9. Em critérios de exclusão do item "11.3. Critérios de inclusão e exclusão dos participantes da

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.988.643

pesquisa incluídos na quarta fase do projeto", foi incluída a seguinte nota: Nota: Além dos critérios de inclusão mencionado logo acima, os participantes da pesquisa que serão submetidos ao procedimento de biópsia, também não poderão apresentar o seguinte critério de exclusão: Tratamento com ácido acetilsalicílico ou outros anticoagulantes, vasodilatadores e/ou antiagregantes plaquetários até 2 semanas antes do estudo.

1.4.10. No item "12.2. Riscos relacionados aos procedimentos do estudo", foi incluída a seguinte frase: A biópsia por, consiste em uma técnica minimamente invasiva, considerada simples e segura e será realizada por um médico dermatologista habilitado, desta maneira, também não são esperados riscos à saúde do participante da pesquisa

1.4.11. Os modelos de TCLE_C e TCLE_D, apresentados nos Apêndices 3 e 4, respectivamente, foram revisados e as alterações estão descritas nos itens 2 e 3 deste documento.

1.4.12. O título do "Apêndice 4" foi alterado de: "Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – APLICADO NA QUARTA FASE DO PROJETO", para: "Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – APLICADO NA QUARTA FASE DO PROJETO PARA O GRUPO DENOMINADO "GRUPO INSTITUTO"

1.4.13. Foi incluído o "Apêndice 5" ao protocolo de pesquisa, onde consta o modelo de TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – APLICADO NA QUARTA FASE DO PROJETO PARA O GRUPO DENOMINADO "GRUPO AMBULATORIO"- (sem biópsia).

1.4.14. Foi incluído o "Apêndice 6" ao protocolo de pesquisa, onde consta o modelo de TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – APLICADO NA QUARTA FASE DO PROJETO PARA O GRUPO DENOMINADO "GRUPO AMBULATORIO"- (com biópsia)

2. Quanto ao arquivo "TCLE_C":

2.1. No item "4. Procedimentos do estudo", o local onde o procedimento do estudo será realizado foi alterado para: Todo o procedimento será realizado no Ambulatório de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Unicamp, sediado em: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126 - Cidade Universitária, Campinas - SP, 13083-887

2.2. O texto do item "8. Suporte médico" foi atualizado, assim como, a médica responsável pelo atendimento em casos de aparecimento de sensação de desconforto ou reação adversa. No caso de algum desconforto, dúvidas ou quaisquer problemas, você poderá entrar em contato com o pesquisador responsável pelo estudo pelos telefones que aparecem no item 13 deste documento. Se houver o aparecimento de sensação de desconforto ou reação adversa será agendado o atendimento imediato com a médica responsável pelo estudo, Profa. Dra. Renata Ferreira Magalhães CRM 88163 (Chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas da Unicamp) ou

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.988.643

outro profissional dermatologista designado pela empresa, na ausência desta. Não faça uso de qualquer medicação sem a avaliação prévia da médica responsável.

2.3. No item "13. Informações para contato", as informações referentes ao Laboratório Kosmoscience foram substituídas pelas informações relativas ao Ambulatório de Dermatologia da FCM – Unicamp: Endereço no Ambulatório de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Unicamp: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126 - Cidade Universitária, Campinas – SP Fone: (19) 3521-7776

3. Quanto ao arquivo "TCLE_D":

3.1. No item "3. Dados gerais do estudo" foram realizadas as seguintes alterações: - O estudo possui placebo? De: Sim; Para: Não. - Total de participantes da pesquisa: De: 50; Para: 25

3.2. No item "4. Dados gerais sobre o produto em estudo" a palavra placebo (hidratante placebo) foi alterada para: de mercado (hidratante de mercado).

4. Quanto ao documento anexado "PB_INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO_1524031": Inclusão da Profa. Dra. Renata Ferreira Magalhães CRM 88163 (Chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas da Unicamp) como membro da Equipe de Pesquisa".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos e blocos de informação utilizados para elaboração do parecer foram:

Registro do protocolo na Plataforma Brasil: Arquivo "PB_INFORMAÇÕES BÁSICAS_1784847_E1.pdf" de 15/09/2021.

Carta resposta ao parecer: Arquivo "CARTA_RESPOSTA_EMENDA_R1.docx" de 15/09/2021.

Projeto de pesquisa: Arquivo "PROJETO_DE_PESQUISA_R4.docx" de 15/09/2021.

Modelo de TCLE a ser aplicado na fase F: Arquivo "TCLE_F_R2.docx" de 15/09/2021.

Regulamento de biorrepositório: Arquivo "Regulamento_de_Biorrepositorio.pdf" de 15/09/2021.

Declaração sobre o estabelecimento de biorrepositório: Arquivo "Declaração_de_Formação_de_Biorrepositorio.pdf" de 15/09/2021.

Carta de anuência: Arquivo "Carta_de_anuência.pdf" de 15/09/2021.

Foi apresentado o parecer consubstanciado de pendência da solicitação de emenda: Arquivo "PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_4922733_E1.pdf" de 15/09/2021, o que não é necessário, pois os pareceres estão disponíveis nos arquivos da PB.

Também foram apresentados oito outros arquivos das versões anteriores do protocolo, que não foram avaliados para elaboração deste parecer.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há mais pendências por resolver em relação à solicitação de emenda E1:

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-867
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.988.643

PENDÊNCIAS RELATIVAS AO PROJETO DE PESQUISA E AO REGISTRO DO PROTOCOLO NA PB:

Pendência 1 (atendida em 16/08/2021)- Quanto à descrição da fase quatro do estudo os pesquisadores informaram que "Para explicar com maior clareza como a etapa 4 do projeto de pesquisa será conduzida, foram realizadas as seguintes alterações:

- No item 3 (hipóteses) do projeto de pesquisa foi adicionada a seguinte informação: "A quarta etapa será dividida em 3 fases, denominadas: Etapa 4A, 4B e 4C. As metodologias envolvidas em cada fase estão descritas nos itens 8.4.1, 8.4.2 e 8.4.3, respectivamente e os critérios de inclusão e exclusão estão apresentados no item 11.3.1 e 11.3.2."

- A etapa 4A corresponde aos 30 participantes da pesquisa que serão incluídos a partir do banco de participantes cadastrados na Kosmoscience. As metodologias aplicadas nesta etapa estão descritas no item 8.4.1 (subitens 8.4.1.1 a 8.4.1.4).

- A etapa 4B corresponde aos 15 participantes da pesquisa que serão incluídos a partir do banco de pacientes cadastrados no ambulatório de dermatologia do HC da Unicamp. As metodologias aplicadas nesta etapa estão descritas no item 8.4.2 (subitens 8.4.2.1 a 8.4.2.4).

- A etapa 4C corresponde aos 5 participantes da pesquisa que serão incluídos a partir do banco de pacientes cadastrados no ambulatório de dermatologia do HC da Unicamp e que serão submetidos ao procedimento de biópsia. As metodologias aplicadas nesta etapa estão descritas no item 8.4.3 (subitens 8.4.3.1 a 8.4.3.5).

- Os critérios de inclusão e exclusão que serão aplicados nas etapas 4A e 4B estão apresentados no item 11.3.1 do projeto de pesquisa.

- Os critérios de inclusão e exclusão que serão aplicados na etapa 4C estão apresentados no item 11.3.2 do projeto de pesquisa.

- Para a justificativa da escolha pelo procedimento de biópsia foi adicionada a seguinte informação ao item 8.4.3.5. Avaliação do aumento de biomarcadores teciduais pela técnica de imuno-histoquímica: "O procedimento de biópsia foi escolhido, pois, a partir dos fragmentos de pele coletados e analisados será possível obter um conhecimento aprofundado sobre as bases moleculares da pele senil com ou sem disfunção (diabetes) associada, bem como, nos permitirá propor um delineamento racional de formulações de uso tópico para o tratamento mais eficaz das diferentes condições cutâneas observadas."

Pendência 2 (atendida em 16/08/2021)- Quanto aos benefícios previstos pela pesquisa, os pesquisadores argumentaram que "Não existem benefícios diretos para os participantes da pesquisa. Os benefícios indiretos da pesquisa poderão contribuir para o avanço da ciência, o que irá beneficiar outras pessoas no futuro, bem como possíveis publicações científicas. O

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.063-867
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.988.643

conhecimento sobre as bases moleculares da pele permite o desenvolvimento mais assertivo de formulações de uso tópico para o cuidado da pele senil. Se levarmos em consideração também que a pele pode ser a "porta de entrada" de microrganismo, é importante mantê-la saudável, especialmente quando falamos da população senil, que requer um cuidado mais específico. A biópsia é um procedimento considerado rápido e seguro, quando realizado por profissional qualificado, e que nos permite aprofundar no conhecimento molecular da pele senil de forma rápida e muito eficaz. Este projeto se propõe a concepção racional de preparações tópicas com olhar de viabilidade econômica para um tratamento seguro, conveniente e de alta performance no cuidado e reparo da pele senil. Traz como proposta conhecimento subsidiário para aplicação no desenvolvimento industrial de formulações de uso tópico que podem ser preparadas e comercializadas em preços mais acessíveis a população. Convém mencionar que as mesmas propostas também podem ser viabilizadas em produção de menor escala, como em farmácias magistrais, sendo passível de estarem presentes em receituários dermatológicos".

Pendência 3 (atendida em 16/08/2021)- Quanto à presença de pacientes saudáveis em lista de espera da Clínica de Dermatologia do HC-UNICAMP, os pesquisadores esclareceram que "É importante ressaltar que na quarta fase do estudo serão incluídos participantes da pesquisa saudáveis e portadores de Diabetes tipo I ou II. Nesta etapa, o que é considerado saudável, é não possuir Diabetes do tipo I ou II. No entanto, alguns participantes deverão apresentar sinais da dermatoporose, que é caracterizada por uma insuficiência cutânea crônica e a fragilidade da pele devido ao envelhecimento, o que em muitos casos precisa de tratamento e acompanhamento dermatológico, o que pode justificar a presença destes participantes da pesquisa no banco de pacientes cadastrados no ambulatório de dermatologia da FCM."

Pendência 4 (atendida em 16/08/2021)- A descrição do ressarcimento (pagina 7 do projeto de pesquisa) foi ajustada.

Pendência 5 (atendida em 16/08/2021)- O procedimento de análise (página 32 do projeto de pesquisa) foi ampliado e detalhado.

Pendência 6 (atendida em 15/09/2021)- O texto referente aos objetivos secundários foi harmonizado entre o projeto de pesquisa e a PB.

Pendência 7 (atendida em 16/08/2021)- A descrição dos desconfortos e riscos ajustada foi ajustada.

Pendência 8 (atendida em 16/08/2021)- A lista de pesquisadores foi harmonizada na PB e na capa do projeto de pesquisa.

Pendência 9 (atendida em 16/08/2021)- Quanto ao orçamento os pesquisadores esclareceram que

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.063-867
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.988.643

"O texto do item 10 (Orçamento) foi ajustado afim de reforçar a informação de que os custos do projeto serão de responsabilidade dos pesquisadores e para harmonizar a informação entre o projeto de pesquisa e a PB".

Pendência 10 (atendida em 16/08/2021)- O cronograma de execução da pesquisa foi harmonizada entre o projeto de pesquisa e a PB.

PENDÊNCIAS RELATIVAS A OUTROS DOCUMENTOS DO PROTOCOLO:

Pendência 11 (respondida em 15/09/2021)- Quanto ao item da PB "Haverá retenção de amostras para armazenamento em banco?" os pesquisadores informaram que "O item "Haverá retenção de amostras para armazenamento em banco" foi assinalado como "SIM"". A avaliação do registro do protocolo na PB evidenciou que o item ainda está assinalado como "Não". Considerando que esse o único item não ajustado, que se trata de problema de assinalar a opção correta, dado que a PB por vezes não é simplifica a visualização dos itens, que os pesquisadores citaram a correta intenção de ajuste e que todos os demais itens foram ajustados, não haverá a manutenção da pendência. Os pesquisadores devem atentar para ajustar o item em qualquer nova movimentação do protocolo no futuro, seja para emendas ou notificações.

Pendência 12 (atendida em 16/08/2021)- Foi apresentado o regulamento de Biorrepositório para a pesquisa em tela.

Pendência 13 (atendida em 16/08/2021)- Foi apresentada a anuência da Chefe do Serviço de Dermatologia da FCM-UNICAMP, Profa. Dra. Renata Ferreira Magalhães. A carta de anuência foi co-assinada pelo Coordenador de Assistência do HC-UNICAMP, Prof. Dr. Plínio Trabasso.

PENDÊNCIAS RELATIVAS AO TCLE:

Pendência 14 (atendida em 16/08/2021)- Foi apresentado o modelo ajustado de TCLE a ser utilizado na fase C da pesquisa.

Pendência 15 (atendida em 16/08/2021)- Foi apresentado o modelo ajustado de TCLE a ser utilizado na fase D da pesquisa.

Pendência 16 (atendida em 16/08/2021)- Foi apresentado o modelo ajustado de TCLE a ser utilizado na fase E da pesquisa.

Pendência 17 (atendida em 16/08/2021)- Foi apresentado o modelo ajustado de TCLE a ser utilizado na fase F da pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido,

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.988.643

na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.
- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.
- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".
- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_1784847_E1.pdf	15/09/2021 20:56:48		Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.063-867
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.988.643

Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Regulamento_de_Biorrepositorio.pdf	15/09/2021 20:55:45	Juliana Rodrigues Pinto	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_EMENDA_R1.docx	15/09/2021 20:53:48	Juliana Rodrigues Pinto	Aceito
Declaração de concordância	Carta_de_anuencia.pdf	15/09/2021 20:53:27	Juliana Rodrigues Pinto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_F_R2.docx	15/09/2021 20:53:21	Juliana Rodrigues Pinto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DE_PESQUISA_R4.docx	15/09/2021 20:53:14	Juliana Rodrigues Pinto	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_4922733_E1.pdf	15/09/2021 20:52:56	Juliana Rodrigues Pinto	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Declaracao_de_Formacao_de_Biorrepositorio.pdf	15/09/2021 20:52:45	Juliana Rodrigues Pinto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_E_R1.docx	16/08/2021 21:23:08	Juliana Rodrigues Pinto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_D_R2.docx	16/08/2021 21:23:03	Juliana Rodrigues Pinto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_C_R2.docx	16/08/2021 21:22:55	Juliana Rodrigues Pinto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_B.pdf	30/04/2020 15:30:36	Juliana Rodrigues Pinto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_A.pdf	30/04/2020 15:30:27	Juliana Rodrigues Pinto	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	30/04/2020 15:29:21	Juliana Rodrigues Pinto	Aceito
Outros	doc1.pdf	10/03/2020 18:14:17	Silas Arandas Monteiro e Silva	Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.063-867
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.988.643

Outros	AUTORIZACAO_PARA_COLETA_DE_DADOS.pdf	10/03/2020 16:48:34	Juliana Rodrigues Pinto	Aceito
--------	--------------------------------------	------------------------	----------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 21 de Setembro de 2021

Assinado por:
jacks jorge junior
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.063-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br

ANEXO II - Dados demográficos dos participantes da pesquisa incluídos no ensaio clínico para seleção e avaliação da eficácia do emoliente principal da formulação

Grupo A:

Código	Iniciais do nome	Idade	Fototipo
V01	ELS	48	IV
V02	LAV	40	III
V03	MEPV	58	III
V04	AAS	40	IV
V05	MSBA	58	III
V06	LS	41	III
V07	MRV	59	III
V08	MRBS	52	IV
V09	CANM	43	IV
V10	CAPBG	59	III
V11	MNSO	58	III
V12	RT	58	IV
V13	CDS	39	IV
V14	RALS	50	III
V15	CACF	60	III
V16	CCL	54	IV
V17	RCB	44	III
V18	EGM	38	IV
V19	LRA	37	IV
V20	ESA	30	III

GRUPO B:

Código	Inicias do nome	Idade	Fototipo
V21	RFS	54	III
V22	MBR	52	III
V23	MSDS	40	III
V24	RAS	55	III
V25	LAV	41	III
V26	AAS	41	IV
V27	SOSP	52	III
V28	LSA	41	III
V29	SLM	34	IV
V30	MVM	51	III
V31	JSM	31	III
V32	VACS	50	III
V33	ECC	42	IV
V34	SDS	46	III
V35	VVM	35	II
V36	BMSM	25	IV
V37	ARS	26	III
V38	TRLD	26	IV
V39	SCFC	27	IV
V40	SAVSB	20	III

GRUPO C:

Código	Inicias do nome	Idade	Fototipo
V41	TES	22	V
V42	MCCB	28	IV
V43	MRB	27	IV
V44	BSRC	26	III
V45	ACS	19	IV
V46	GDTO	18	IV
V47	TPS	29	IV
V48	YBOR	18	VI
V49	JDS	19	III
V50	SLT	20	IV
V51	DORF	22	VI
V52	PDGR	27	IV
V53	ACO	20	IV
V54	GBL	18	V
V55	SXSL	28	IV
V56	TSP	25	IV
V57	FJS	24	V
V58	FDT	22	V
V59	SLR	24	IV
V60	JGO	23	VI

GRUPO D:

Código	Inicias do nome	Idade	Fototipo
V61	KSB	22	III
V62	MAB	29	III
V63	THBT	39	IV
V64	MGSN	18	VI
V65	GC	28	III
V66	STJ	24	III
V67	DKP	36	IV
V68	FFRF	32	II
V69	TAP	33	III
V70	AGP	21	II
V71	HMA	19	III
V72	MAL	32	IV
V73	ARGO	28	III
V74	JHC	30	II
V75	MCC	34	II
V76	DC	34	IV
V77	FGE	33	III
V78	GP	30	III
V79	AC	33	IV
V80	LTV	32	III

ANEXO III - Permissão para a reprodução do artigo 1 na íntegra

30/09/2024, 11:47

marketplace.copyright.com/rs-ui-web/impl/license/fb9d634d-fe79-4975-bd06-fc05e3763fde/60f5df0e-c065-432f-9f7c-1177c92702b0



Marketplace

This is a License Agreement between Juliana Rodrigues Pinto ("User") and Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the Rightsholder identified in the order details below. The license consists of the order details, the Marketplace Permissions General Terms and Conditions below, and any Rightsholder Terms and Conditions which are included below.

All payments must be made in full to CCC in accordance with the Marketplace Permissions General Terms and Conditions below.

Order Date	06-Aug-2024	Type of Use	Republish in a thesis/dissertation
Order License ID	1513351-2	Publisher	BLACKWELL PUBLISHING
ISSN	1473-2165	Portion	Chapter/article

LICENSED CONTENT

Publication Title	Journal of cosmetic dermatology	Publication Type	e-Journal
Article Title	Skin occlusive performance: Sustainable alternatives for petrolatum in skincare formulations	Start Page	4775
		End Page	4780
Author / Editor	European Society for Cosmetic & Aesthetic Dermatology.	Issue	10
Date	01/01/2002	Volume	21
Language	English	URL	http://www.blackwell-synergy.com/servlet/useragent?func=showIssues&code=jcd
Country	United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland		
Rightsholder	John Wiley & Sons - Books		

REQUEST DETAILS

Portion Type	Chapter/article	Distribution	Other territories and/or countries
Page Range(s)	4775-4780	Enter Territories/Countries	Brazil
Total Number of Pages	5	Translation	Original language of publication
Format (select all that apply)	Print, Electronic	Copies for the Disabled?	No
Who Will Republish the Content?	Author of requested content	Minor Editing Privileges?	No
Duration of Use	Life of current edition	Incidental Promotional Use?	No

https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/impl/license/fb9d634d-fe79-4975-bd06-fc05e3763fde/60f5df0e-c065-432f-9f7c-1177c92702b0

1/9

30/09/2024, 11:47

marketplace.copyright.com/rs-ui-web/impl/license/fb9d634d-fe79-4975-bd06-fc05e3763fde/60f5df0e-c065-432f-9f7c-1177c92702b0

Lifetime Unit Quantity	Up to 499	Currency	USD
Rights Requested	Main product		

NEW WORK DETAILS

Title	Development and evaluation of the clinical efficacy of a topical formulation for skin with dermatoporosis in diabetic and non-diabetic subjects	Institution Name	State University of Campinas (Unicamp)
		Expected Presentation Date	2024-12-10
Instructor Name	Gislaine Ricci Leonardi		

ADDITIONAL DETAILS

The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Juliana Rodrigues Pinto
---	-------------------------

REQUESTED CONTENT DETAILS

Title, Description or Numeric Reference of the Portion(s)	Skin occlusive performance: Sustainable alternatives for petrolatum in skincare formulations	Title of the Article / Chapter the Portion Is From	Skin occlusive performance: Sustainable alternatives for petrolatum in skincare formulations
Editor of Portion(s)	Pinto, Juliana Rodrigues; Monteiro e Silva, Silas Arandas; Holsback, Valéria de Souza Santos; Leonardi, Gislaine Ricci	Author of Portion(s)	Pinto, Juliana Rodrigues; Monteiro e Silva, Silas Arandas; Holsback, Valéria de Souza Santos; Leonardi, Gislaine Ricci
Volume / Edition	21	Publication Date of Portion	2022-10-31
Page or Page Range of Portion	4775-4780		

RIGHTSHOLDER TERMS AND CONDITIONS

No right, license or interest to any trademark, trade name, service mark or other branding ("Marks") of WILEY or its licensors is granted hereunder, and you agree that you shall not assert any such right, license or interest with respect thereto. You may not alter, remove or suppress in any manner any copyright, trademark or other notices displayed by the Wiley material. This Agreement will be void if the Type of Use, Format, Circulation, or Requestor Type was misrepresented during the licensing process. In no instance may the total amount of Wiley Materials used in any Main Product, Compilation or Collective work comprise more than 5% (if figures/tables) or 15% (if full articles/chapters) of the (entirety of the) Main Product, Compilation or Collective Work. Some titles may be available under an Open Access license. It is the

https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/impl/license/fb9d634d-fe79-4975-bd06-fc05e3763fde/60f5df0e-c065-432f-9f7c-1177c92702b0

2/9

30/09/2024, 11:47

marketplace.copyright.com/rs-ui-web/impl/license/fb9d634d-fe79-4975-bd06-fc05e3763fde/60f5df0e-c065-432f-9f7c-1177c92702b0

Licensors' responsibility to identify the type of Open Access license on which the requested material was published, and comply fully with the terms of that license for the type of use specified. Further details can be found on Wiley Online Library <http://olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-410895.html>.

Marketplace Permissions General Terms and Conditions

The following terms and conditions ("General Terms"), together with any applicable Publisher Terms and Conditions, govern User's use of Works pursuant to the Licenses granted by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the applicable Rightsholders of such Works through CCC's applicable Marketplace transactional licensing services (each, a "Service").

1) **Definitions.** For purposes of these General Terms, the following definitions apply:

"License" is the licensed use the User obtains via the Marketplace platform in a particular licensing transaction, as set forth in the Order Confirmation.

"Order Confirmation" is the confirmation CCC provides to the User at the conclusion of each Marketplace transaction. "Order Confirmation Terms" are additional terms set forth on specific Order Confirmations not set forth in the General Terms that can include terms applicable to a particular CCC transactional licensing service and/or any Rightsholder-specific terms.

"Rightsholder(s)" are the holders of copyright rights in the Works for which a User obtains licenses via the Marketplace platform, which are displayed on specific Order Confirmations.

"Terms" means the terms and conditions set forth in these General Terms and any additional Order Confirmation Terms collectively.

"User" or "you" is the person or entity making the use granted under the relevant License. Where the person accepting the Terms on behalf of a User is a freelancer or other third party who the User authorized to accept the General Terms on the User's behalf, such person shall be deemed jointly a User for purposes of such Terms.

"Work(s)" are the copyright protected works described in relevant Order Confirmations.

2) **Description of Service.** CCC's Marketplace enables Users to obtain Licenses to use one or more Works in accordance with all relevant Terms. CCC grants Licenses as an agent on behalf of the copyright rightsholder identified in the relevant Order Confirmation.

3) **Applicability of Terms.** The Terms govern User's use of Works in connection with the relevant License. In the event of any conflict between General Terms and Order Confirmation Terms, the latter shall govern. User acknowledges that Rightsholders have complete discretion whether to grant any permission, and whether to place any limitations on any grant, and that CCC has no right to supersede or to modify any such discretionary act by a Rightsholder.

4) **Representations; Acceptance.** By using the Service, User represents and warrants that User has been duly authorized by the User to accept, and hereby does accept, all Terms.

5) **Scope of License; Limitations and Obligations.** All Works and all rights therein, including copyright rights, remain the sole and exclusive property of the Rightsholder. The License provides only those rights expressly set forth in the terms and conveys no other rights in any Works.

6) **General Payment Terms.** User may pay at time of checkout by credit card or choose to be invoiced. If the User chooses to be invoiced, the User shall: (i) remit payments in the manner identified on specific invoices, (ii) unless otherwise specifically stated in an Order Confirmation or separate written agreement, Users shall remit payments upon receipt of the relevant invoice from CCC, either by delivery or notification of availability of the invoice via the Marketplace platform, and (iii) if the

https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/impl/license/fb9d634d-fe79-4975-bd06-fc05e3763fde/60f5df0e-c065-432f-9f7c-1177c92702b0

3/9

30/09/2024, 11:47

marketplace.copyright.com/rs-ui-web/impl/license/fb9d634d-fe79-4975-bd06-fc05e3763fde/60f5df0e-c065-432f-9f7c-1177c92702b0

User does not pay the invoice within 30 days of receipt, the User may incur a service charge of 1.5% per month or the maximum rate allowed by applicable law, whichever is less. While User may exercise the rights in the License immediately upon receiving the Order Confirmation, the License is automatically revoked and is null and void, as if it had never been issued, if CCC does not receive complete payment on a timely basis.

7) **General Limits on Use.** Unless otherwise provided in the Order Confirmation, any grant of rights to User (i) Involves only the rights set forth in the Terms and does not include subsequent or additional uses, (ii) is non-exclusive and non-transferable, and (iii) is subject to any and all limitations and restrictions (such as, but not limited to, limitations on duration of use or circulation) included in the Terms. Upon completion of the licensed use as set forth in the Order Confirmation, User shall either secure a new permission for further use of the Work(s) or immediately cease any new use of the Work(s) and shall render inaccessible (such as by deleting or by removing or severing links or other locators) any further copies of the Work. User may only make alterations to the Work if and as expressly set forth in the Order Confirmation. No Work may be used in any way that is unlawful, including without limitation if such use would violate applicable sanctions laws or regulations, would be defamatory, violate the rights of third parties (including such third parties' rights of copyright, privacy, publicity, or other tangible or intangible property), or is otherwise illegal, sexually explicit, or obscene. In addition, User may not conjoin a Work with any other material that may result in damage to the reputation of the Rightsholder. Any unlawful use will render any licenses hereunder null and void. User agrees to inform CCC if it becomes aware of any infringement of any rights in a Work and to cooperate with any reasonable request of CCC or the Rightsholder in connection therewith.

8) **Third Party Materials.** In the event that the material for which a License is sought includes third party materials (such as photographs, illustrations, graphs, inserts and similar materials) that are identified in such material as having been used by permission (or a similar indicator), User is responsible for identifying, and seeking separate licenses (under this Service, if available, or otherwise) for any of such third party materials; without a separate license, User may not use such third party materials via the License.

9) **Copyright Notice.** Use of proper copyright notice for a Work is required as a condition of any License granted under the Service. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, a proper copyright notice will read substantially as follows: "Used with permission of [Rightsholder's name], from [Work's title, author, volume, edition number and year of copyright]; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc." Such notice must be provided in a reasonably legible font size and must be placed either on a cover page or in another location that any person, upon gaining access to the material which is the subject of a permission, shall see, or in the case of republication Licenses, immediately adjacent to the Work as used (for example, as part of a by-line or footnote) or in the place where substantially all other credits or notices for the new work containing the republished Work are located. Failure to include the required notice results in loss to the Rightsholder and CCC, and the User shall be liable to pay liquidated damages for each such failure equal to twice the use fee specified in the Order Confirmation, in addition to the use fee itself and any other fees and charges specified.

10) **Indemnity.** User hereby indemnifies and agrees to defend the Rightsholder and CCC, and their respective employees and directors, against all claims, liability, damages, costs, and expenses, including legal fees and expenses, arising out of any use of a Work beyond the scope of the rights granted herein and in the Order Confirmation, or any use of a Work which has been altered in any unauthorized way by User, including claims of defamation or infringement of rights of copyright, publicity, privacy, or other tangible or intangible property.

11) **Limitation of Liability.** UNDER NO CIRCUMSTANCES WILL CCC OR THE RIGHTSHOLDER BE LIABLE FOR ANY DIRECT, INDIRECT, CONSEQUENTIAL, OR INCIDENTAL DAMAGES (INCLUDING WITHOUT LIMITATION DAMAGES FOR LOSS OF BUSINESS PROFITS OR INFORMATION, OR FOR BUSINESS INTERRUPTION) ARISING OUT OF THE USE OR INABILITY TO USE A WORK, EVEN IF ONE OR BOTH OF THEM HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. In any event, the total liability of the Rightsholder and CCC (including their respective employees and directors) shall not exceed the total amount actually paid by User for the relevant License. User assumes full liability for the actions and omissions of its principals, employees, agents, affiliates, successors, and assigns.

12) **Limited Warranties.** THE WORK(S) AND RIGHT(S) ARE PROVIDED "AS IS." CCC HAS THE RIGHT TO GRANT TO USER THE RIGHTS GRANTED IN THE ORDER CONFIRMATION DOCUMENT. CCC AND THE RIGHTSHOLDER DISCLAIM ALL OTHER WARRANTIES RELATING TO THE WORK(S) AND RIGHT(S), EITHER EXPRESS OR IMPLIED,

https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/impl/license/fb9d634d-fe79-4975-bd06-fc05e3763fde/60f5df0e-c065-432f-9f7c-1177c92702b0

4/9

30/09/2024, 11:47

marketplace.copyright.com/rs-ui-web/impl/license/fb9d534d-fe79-4975-bd06-fc05e3763fde/60f5dffe-c065-432f-9f7c-1177c92702b0

INCLUDING WITHOUT LIMITATION IMPLIED WARRANTIES OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. ADDITIONAL RIGHTS MAY BE REQUIRED TO USE ILLUSTRATIONS, GRAPHS, PHOTOGRAPHS, ABSTRACTS, INSERTS, OR OTHER PORTIONS OF THE WORK (AS OPPOSED TO THE ENTIRE WORK) IN A MANNER CONTEMPLATED BY USER; USER UNDERSTANDS AND AGREES THAT NEITHER CCC NOR THE RIGHTSHOLDER MAY HAVE SUCH ADDITIONAL RIGHTS TO GRANT.

13) **Effect of Breach.** Any failure by User to pay any amount when due, or any use by User of a Work beyond the scope of the License set forth in the Order Confirmation and/or the Terms, shall be a material breach of such License. Any breach not cured within 10 days of written notice thereof shall result in immediate termination of such License without further notice. Any unauthorized (but licensable) use of a Work that is terminated immediately upon notice thereof may be liquidated by payment of the Rightsholder's ordinary license price therefor; any unauthorized (and unlicensable) use that is not terminated immediately for any reason (including, for example, because materials containing the Work cannot reasonably be recalled) will be subject to all remedies available at law or in equity, but in no event to a payment of less than three times the Rightsholder's ordinary license price for the most closely analogous licensable use plus Rightsholder's and/or CCC's costs and expenses incurred in collecting such payment.

14) **Additional Terms for Specific Products and Services.** If a User is making one of the uses described in this Section 14, the additional terms and conditions apply:

a) **Print Uses of Academic Course Content and Materials (photocopies for academic coursepacks or classroom handouts).** For photocopies for academic coursepacks or classroom handouts the following additional terms apply:

i) The copies and anthologies created under this License may be made and assembled by faculty members individually or at their request by on-campus bookstores or copy centers, or by off-campus copy shops and other similar entities.

ii) No License granted shall in any way: (i) include any right by User to create a substantively non-identical copy of the Work or to edit or in any other way modify the Work (except by means of deleting material immediately preceding or following the entire portion of the Work copied) (ii) permit "publishing ventures" where any particular anthology would be systematically marketed at multiple institutions.

iii) Subject to any Publisher Terms (and notwithstanding any apparent contradiction in the Order Confirmation arising from data provided by User), any use authorized under the academic pay-per-use service is limited as follows:

A) any License granted shall apply to only one class (bearing a unique identifier as assigned by the institution, and thereby including all sections or other subparts of the class) at one institution;

B) use is limited to not more than 25% of the text of a book or of the items in a published collection of essays, poems or articles;

C) use is limited to no more than the greater of (a) 25% of the text of an issue of a journal or other periodical or (b) two articles from such an issue;

D) no User may sell or distribute any particular anthology, whether photocopied or electronic, at more than one institution of learning;

E) in the case of a photocopy permission, no materials may be entered into electronic memory by User except in order to produce an identical copy of a Work before or during the academic term (or analogous period) as to which any particular permission is granted. In the event that User shall choose to retain materials that are the subject of a photocopy permission in electronic memory for purposes of producing identical copies more than one day after such retention (but still within the scope of any permission granted), User must notify CCC of such fact in the applicable permission request and such retention shall constitute one copy actually sold for purposes of calculating permission fees due; and

F) any permission granted shall expire at the end of the class. No permission granted shall in any way include any right by User to create a substantively non-identical copy of the Work or to edit or in any other way modify the Work (except by means of deleting material immediately preceding or following the

https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/impl/license/fb9d534d-fe79-4975-bd06-fc05e3763fde/60f5dffe-c065-432f-9f7c-1177c92702b0

5/9

30/09/2024, 11:47

marketplace.copyright.com/rs-ui-web/impl/license/fb9d534d-fe79-4975-bd06-fc05e3763fde/60f5dffe-c065-432f-9f7c-1177c92702b0

entire portion of the Work copied).

iv) **Books and Records; Right to Audit.** As to each permission granted under the academic pay-per-use Service, User shall maintain for at least four full calendar years books and records sufficient for CCC to determine the numbers of copies made by User under such permission. CCC and any representatives it may designate shall have the right to audit such books and records at any time during User's ordinary business hours, upon two days' prior notice. If any such audit shall determine that User shall have underpaid for, or underreported, any photocopies sold or by three percent (3%) or more, then User shall bear all the costs of any such audit; otherwise, CCC shall bear the costs of any such audit. Any amount determined by such audit to have been underpaid by User shall immediately be paid to CCC by User, together with interest thereon at the rate of 10% per annum from the date such amount was originally due. The provisions of this paragraph shall survive the termination of this License for any reason.

b) **Digital Pay-Per-Uses of Academic Course Content and Materials (e-coursepacks, electronic reserves, learning management systems, academic institution intranets).** For uses in e-coursepacks, posts in electronic reserves, posts in learning management systems, or posts on academic institution intranets, the following additional terms apply:

i) The pay-per-uses subject to this Section 14(b) include:

A) **Posting e-reserves, course management systems, e-coursepacks for text-based content**, which grants authorizations to import requested material in electronic format, and allows electronic access to this material to members of a designated college or university class, under the direction of an instructor designated by the college or university, accessible only under appropriate electronic controls (e.g., password);

B) **Posting e-reserves, course management systems, e-coursepacks for material consisting of photographs or other still images not embedded in text**, which grants not only the authorizations described in Section 14(b)(i)(A) above, but also the following authorization: to include the requested material in course materials for use consistent with Section 14(b)(i)(A) above, including any necessary resizing, reformatting or modification of the resolution of such requested material (provided that such modification does not alter the underlying editorial content or meaning of the requested material, and provided that the resulting modified content is used solely within the scope of, and in a manner consistent with, the particular authorization described in the Order Confirmation and the Terms), but not including any other form of manipulation, alteration or editing of the requested material;

C) **Posting e-reserves, course management systems, e-coursepacks or other academic distribution for audiovisual content**, which grants not only the authorizations described in Section 14(b)(i)(A) above, but also the following authorizations: (i) to include the requested material in course materials for use consistent with Section 14(b)(i)(A) above; (ii) to display and perform the requested material to such members of such class in the physical classroom or remotely by means of streaming media or other video formats; and (iii) to "clip" or reformat the requested material for purposes of time or content management or ease of delivery, provided that such "clipping" or reformatting does not alter the underlying editorial content or meaning of the requested material and that the resulting material is used solely within the scope of, and in a manner consistent with, the particular authorization described in the Order Confirmation and the Terms. Unless expressly set forth in the relevant Order Confirmation, the License does not authorize any other form of manipulation, alteration or editing of the requested material.

ii) Unless expressly set forth in the relevant Order Confirmation, no License granted shall in any way: (i) include any right by User to create a substantively non-identical copy of the Work or to edit or in any other way modify the Work (except by means of deleting material immediately preceding or following the entire portion of the Work copied or, in the case of Works subject to Sections 14(b)(1)(B) or (C) above, as described in such Sections) (ii) permit "publishing ventures" where any particular course materials would be systematically marketed at multiple institutions.

iii) Subject to any further limitations determined in the Rightsholder Terms (and notwithstanding any apparent contradiction in the Order Confirmation arising from data provided by User), any use authorized under the electronic course content pay-per-use service is limited as follows:

https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/impl/license/fb9d534d-fe79-4975-bd06-fc05e3763fde/60f5dffe-c065-432f-9f7c-1177c92702b0

6/9

30/09/2024, 11:47

marketplace.copyright.com/rs-ui-web/impl/license/fb9d34d-fe79-4975-bd06-fc05e3763fde/60f5d0e-c065-432f-9f7c-1177c92702b0

- A) any License granted shall apply to only one class (bearing a unique identifier as assigned by the institution, and thereby including all sections or other subparts of the class) at one institution;
- B) use is limited to not more than 25% of the text of a book or of the items in a published collection of essays, poems or articles;
- C) use is limited to not more than the greater of (a) 25% of the text of an issue of a journal or other periodical or (b) two articles from such an issue;
- D) no User may sell or distribute any particular materials, whether photocopied or electronic, at more than one institution of learning;
- E) electronic access to material which is the subject of an electronic-use permission must be limited by means of electronic password, student identification or other control permitting access solely to students and instructors in the class;
- F) User must ensure (through use of an electronic cover page or other appropriate means) that any person, upon gaining electronic access to the material, which is the subject of a permission, shall see:
- o a proper copyright notice, identifying the Rightsholder in whose name CCC has granted permission,
 - o a statement to the effect that such copy was made pursuant to permission,
 - o a statement identifying the class to which the material applies and notifying the reader that the material has been made available electronically solely for use in the class, and
 - o a statement to the effect that the material may not be further distributed to any person outside the class, whether by copying or by transmission and whether electronically or in paper form, and User must also ensure that such cover page or other means will print out in the event that the person accessing the material chooses to print out the material or any part thereof.
- G) any permission granted shall expire at the end of the class and, absent some other form of authorization, User is thereupon required to delete the applicable material from any electronic storage or to block electronic access to the applicable material.
- iv) Uses of separate portions of a Work, even if they are to be included in the same course material or the same university or college class, require separate permissions under the electronic course content pay-per-use Service. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, any grant of rights to User is limited to use completed no later than the end of the academic term (or analogous period) as to which any particular permission is granted.
- v) Books and Records; Right to Audit. As to each permission granted under the electronic course content Service, User shall maintain for at least four full calendar years books and records sufficient for CCC to determine the numbers of copies made by User under such permission. CCC and any representatives it may designate shall have the right to audit such books and records at any time during User's ordinary business hours, upon two days' prior notice. If any such audit shall determine that User shall have underpaid for, or underreported, any electronic copies used by three percent (3%) or more, then User shall bear all the costs of any such audit; otherwise, CCC shall bear the costs of any such audit. Any amount determined by such audit to have been underpaid by User shall immediately be paid to CCC by User, together with interest thereon at the rate of 10% per annum from the date such amount was originally due. The provisions of this paragraph shall survive the termination of this license for any reason.

c) *Pay-Per-Use Permissions for Certain Reproductions (Academic photocopies for library reserves and interlibrary loan reporting) (Non-academic internal/external business uses and commercial document delivery).* The License expressly excludes the uses listed in Section (c)(i)-(v) below (which must be

<https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/impl/license/fb9d34d-fe79-4975-bd06-fc05e3763fde/60f5d0e-c065-432f-9f7c-1177c92702b0>

7/9

30/09/2024, 11:47

marketplace.copyright.com/rs-ui-web/impl/license/fb9d34d-fe79-4975-bd06-fc05e3763fde/60f5d0e-c065-432f-9f7c-1177c92702b0

subject to separate license from the applicable Rightsholder) for: academic photocopies for library reserves and interlibrary loan reporting; and non-academic internal/external business uses and commercial document delivery.

- i) electronic storage of any reproduction (whether in plain-text, PDF, or any other format) other than on a transitory basis;
- ii) the input of Works or reproductions thereof into any computerized database;
- iii) reproduction of an entire Work (cover-to-cover copying) except where the Work is a single article;
- iv) reproduction for resale to anyone other than a specific customer of User;
- v) republication in any different form. Please obtain authorizations for these uses through other CCC services or directly from the rightsholder.

Any license granted is further limited as set forth in any restrictions included in the Order Confirmation and/or in these Terms.

d) *Electronic Reproductions in Online Environments (Non-Academic-email, intranet, internet and extranet).* For "electronic reproductions", which generally includes e-mail use (including instant messaging or other electronic transmission to a defined group of recipients) or posting on an intranet, extranet or Intranet site (including any display or performance incidental thereto), the following additional terms apply:

- i) Unless otherwise set forth in the Order Confirmation, the License is limited to use completed within 30 days for any use on the Internet, 60 days for any use on an intranet or extranet and one year for any other use, all as measured from the "republishing date" as identified in the Order Confirmation, if any, and otherwise from the date of the Order Confirmation.
- ii) User may not make or permit any alterations to the Work, unless expressly set forth in the Order Confirmation (after request by User and approval by Rightsholder); provided, however, that a Work consisting of photographs or other still images not embedded in text may, if necessary, be resized, reformatted or have its resolution modified without additional express permission, and a Work consisting of audiovisual content may, if necessary, be "clipped" or reformatted for purposes of time or content management or ease of delivery (provided that any such resizing, reformatting, resolution modification or "clipping" does not alter the underlying editorial content or meaning of the Work used, and that the resulting material is used solely within the scope of, and in a manner consistent with, the particular License described in the Order Confirmation and the Terms.

15) Miscellaneous.

- a) User acknowledges that CCC may, from time to time, make changes or additions to the Service or to the Terms, and that Rightsholder may make changes or additions to the Rightsholder Terms. Such updated Terms will replace the prior terms and conditions in the order workflow and shall be effective as to any subsequent Licenses but shall not apply to Licenses already granted and paid for under a prior set of terms.
- b) Use of User-related information collected through the Service is governed by CCC's privacy policy, available online at www.copyright.com/about/privacy-policy/.
- c) The License is personal to User. Therefore, User may not assign or transfer to any other person (whether a natural person or an organization of any kind) the License or any rights granted thereunder; provided, however, that, where applicable, User may assign such License in its entirety on written notice to CCC in the event of a transfer of all or substantially all of User's rights in any new material which includes the Work(s) licensed under this Service.
- d) No amendment or waiver of any Terms is binding unless set forth in writing and signed by the appropriate parties, including, where applicable, the Rightsholder. The Rightsholder and CCC hereby object to any terms contained in any writing prepared by or on behalf of the User or its principals, employees, agents or affiliates

<https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/impl/license/fb9d34d-fe79-4975-bd06-fc05e3763fde/60f5d0e-c065-432f-9f7c-1177c92702b0>

8/9

30/09/2024, 11:47

marketplace.copyright.com/rs-ui-web/imp/license/fb9d534d-fe79-4975-bd06-fc05e3763fde/69f5df0e-c065-432f-9f7c-1177c92702b0

and purporting to govern or otherwise relate to the License described in the Order Confirmation, which terms are in any way inconsistent with any Terms set forth in the Order Confirmation, and/or in CCC's standard operating procedures, whether such writing is prepared prior to, simultaneously with or subsequent to the Order Confirmation, and whether such writing appears on a copy of the Order Confirmation or in a separate instrument.

e) The License described in the Order Confirmation shall be governed by and construed under the law of the State of New York, USA, without regard to the principles thereof of conflicts of law. Any case, controversy, suit, action, or proceeding arising out of, in connection with, or related to such License shall be brought, at CCC's sole discretion, in any federal or state court located in the County of New York, State of New York, USA, or in any federal or state court whose geographical jurisdiction covers the location of the Rightsholder set forth in the Order Confirmation. The parties expressly submit to the personal jurisdiction and venue of each such federal or state court.

Last updated October 2022

<https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/imp/license/fb9d534d-fe79-4975-bd06-fc05e3763fde/69f5df0e-c065-432f-9f7c-1177c92702b0>

9/9

ANEXO IV - Dados demográficos dos participantes da pesquisa incluídos no ensaio clínico para avaliação da eficácia do sistema umectante da formulação

Grupo A:

Código	Iniciais do nome	Idade	Fototipo
V01	AFSF	37	III
V02	ACS	21	IV
V03	SMFM	56	III
V04	RDS	50	III
V05	FAM	40	IV
V06	SFS	55	III
V07	ABSR	50	III
V08	RMPN	50	III
V09	JMR	50	III
V10	RAS	57	IV

Grupo B:

Código	Inicias do nome	Idade	Fototipo
V11	QCPS	19	IV
V12	DIS	28	III
V13	VAP	18	III
V14	GG	23	III
V15	CSS	30	III
V16	SRB	28	III
V17	RRAS	23	IV
V18	DSA	27	III
V19	PLS	26	III
V20	MCOF	29	III

Grupo C:

Código	Inicias do nome	Idade	Fototipo
V21	AAS	42	V
V22	LSA	27	IV
V23	RA	45	IV
V24	VPS	23	III
V25	JPPC	33	III
V26	ADSS	45	IV
V27	JPA	27	III
V28	PFS	25	IV
V29	APSA	41	III
V30	AMS	45	III

ANEXO V - Permissão para a reprodução do artigo 3 na íntegra

30/09/2024, 11:46

marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/fb9d534d-fe79-4975-bd05-fc05e3763fde/97e7669b-12df-4d9e-bb00-9a64a79346ea



Marketplace

This is a License Agreement between Juliana Rodrigues Pinto ("User") and Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the Rightsholder identified in the order details below. The license consists of the order details, the Marketplace Permissions General Terms and Conditions below, and any Rightsholder Terms and Conditions which are included below.

All payments must be made in full to CCC in accordance with the Marketplace Permissions General Terms and Conditions below.

Order Date	06-Aug-2024	Type of Use	Republish in a thesis/dissertation
Order License ID	1513351-1	Publisher	BLACKWELL PUBLISHING
ISSN	1468-2494	Portion	Chapter/article

LICENSED CONTENT

Publication Title	International journal of cosmetic science	Publication Type	e-Journal
Article Title	Effects of 1,3-propanediol associated, or not, with butylene glycol and/or glycerol on skin hydration and skin barrier function	Start Page	85
Author / Editor	Society of Cosmetic Scientists (Great Britain), Société française de cosmétologie.	End Page	95
Date	01/01/1979	Issue	1
Language	English, French	Volume	46
Country	United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland	URL	http://firstsearch.oclc.org/journal=0142-5463;screen=info;ECOIP
Rightsholder	John Wiley & Sons - Books		

REQUEST DETAILS

Portion Type	Chapter/article	Distribution	Other territories and/or countries
Page Range(s)	85-95	Enter Territories/Countries	Brazil
Total Number of Pages	10	Translation	Original language of publication
Format (select all that apply)	Print, Electronic	Copies for the Disabled?	No

https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/fb9d534d-fe79-4975-bd05-fc05e3763fde/97e7669b-12df-4d9e-bb00-9a64a79346ea

1/9

30/09/2024, 11:46

marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/fb9d534d-fe79-4975-bd05-fc05e3763fde/97e7669b-12df-4d9e-bb00-9a64a79346ea

Who Will Republish the Content?	Author of requested content	Minor Editing Privileges?	No
Duration of Use	Life of current edition	Incidental Promotional Use?	No
Lifetime Unit Quantity	Up to 499	Currency	USD
Rights Requested	Main product		

NEW WORK DETAILS

Title	DEVELOPMENT AND EVALUATION OF THE CLINICAL EFFICACY OF A TOPICAL FORMULATION FOR SKIN WITH DERMATOPOROSIS IN DIABETIC AND NON-DIABETIC SUBJECTS	Institution Name	State University of Campinas (Unicamp)
Instructor Name	Gislaine Ricci Leonardi	Expected Presentation Date	2024-12-10

ADDITIONAL DETAILS

The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Juliana Rodrigues Pinto
---	-------------------------

REQUESTED CONTENT DETAILS

Title, Description or Numeric Reference of the Portion(s)	Effects of 1,3-propanediol associated, or not, with butylene glycol and/or glycerol on skin hydration and skin barrier function	Title of the Article / Chapter the Portion Is From	Effects of 1,3-propanediol associated, or not, with butylene glycol and/or glycerol on skin hydration and skin barrier function
Editor of Portion(s)	Pinto, Juliana Rodrigues; Monteiro e Silva, Silas Arandas; Leonardi, Gislaine Ricci	Author of Portion(s)	Pinto, Juliana Rodrigues; Monteiro e Silva, Silas Arandas; Leonardi, Gislaine Ricci
Volume / Edition	46	Publication Date of Portion	2024-02-04
Page or Page Range of Portion	85-95		

RIGHTSHOLDER TERMS AND CONDITIONS

No right, license or interest to any trademark, trade name, service mark or other branding ("Marks") of WILEY or its licensors is granted hereunder, and you agree that you shall not assert any such right, license or interest with respect thereto. You may not alter, remove or suppress in any manner any copyright, trademark or other

https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/fb9d534d-fe79-4975-bd05-fc05e3763fde/97e7669b-12df-4d9e-bb00-9a64a79346ea

2/9

30/09/2024, 11:46

marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/fb9d534d-fe79-4975-bd06-fc05e3763fde/97e7669b-12df-4d9e-bb00-9a64a79346ea

notices displayed by the Wiley material. This Agreement will be void if the Type of Use, Format, Circulation, or Requestor Type was misrepresented during the licensing process. In no instance may the total amount of Wiley Materials used in any Main Product, Compilation or Collective work comprise more than 5% (if figures/tables) or 15% (if full articles/chapters) of the (entirety of the) Main Product, Compilation or Collective Work. Some titles may be available under an Open Access license. It is the Licensors' responsibility to identify the type of Open Access license on which the requested material was published, and comply fully with the terms of that license for the type of use specified. Further details can be found on Wiley Online Library <http://olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-410895.html>.

Marketplace Permissions General Terms and Conditions

The following terms and conditions ("General Terms"), together with any applicable Publisher Terms and Conditions, govern User's use of Works pursuant to the Licenses granted by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the applicable Rightsholders of such Works through CCC's applicable Marketplace transactional licensing services (each, a "Service").

1) **Definitions.** For purposes of these General Terms, the following definitions apply:

"License" is the licensed use the User obtains via the Marketplace platform in a particular licensing transaction, as set forth in the Order Confirmation.

"Order Confirmation" is the confirmation CCC provides to the User at the conclusion of each Marketplace transaction. "Order Confirmation Terms" are additional terms set forth on specific Order Confirmations not set forth in the General Terms that can include terms applicable to a particular CCC transactional licensing service and/or any Rightsholder-specific terms.

"Rightsholder(s)" are the holders of copyright rights in the Works for which a User obtains licenses via the Marketplace platform, which are displayed on specific Order Confirmations.

"Terms" means the terms and conditions set forth in these General Terms and any additional Order Confirmation Terms collectively.

"User" or "you" is the person or entity making the use granted under the relevant License. Where the person accepting the Terms on behalf of a User is a freelancer or other third party who the User authorized to accept the General Terms on the User's behalf, such person shall be deemed jointly a User for purposes of such Terms.

"Work(s)" are the copyright protected works described in relevant Order Confirmations.

2) **Description of Service.** CCC's Marketplace enables Users to obtain Licenses to use one or more Works in accordance with all relevant Terms. CCC grants Licenses as an agent on behalf of the copyright rightsholder identified in the relevant Order Confirmation.

3) **Applicability of Terms.** The Terms govern User's use of Works in connection with the relevant License. In the event of any conflict between General Terms and Order Confirmation Terms, the latter shall govern. User acknowledges that Rightsholders have complete discretion whether to grant any permission, and whether to place any limitations on any grant, and that CCC has no right to supersede or to modify any such discretionary act by a Rightsholder.

4) **Representations; Acceptance.** By using the Service, User represents and warrants that User has been duly authorized by the User to accept, and hereby does accept, all Terms.

5) **Scope of License; Limitations and Obligations.** All Works and all rights therein, including copyright rights, remain the sole and exclusive property of the Rightsholder. The License provides only those rights expressly set forth in the terms and conveys no other rights in any Works.

<https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/fb9d534d-fe79-4975-bd06-fc05e3763fde/97e7669b-12df-4d9e-bb00-9a64a79346ea>

3/9

30/09/2024, 11:46

marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/fb9d534d-fe79-4975-bd06-fc05e3763fde/97e7669b-12df-4d9e-bb00-9a64a79346ea

6) **General Payment Terms.** User may pay at time of checkout by credit card or choose to be invoiced. If the User chooses to be invoiced, the User shall: (i) remit payments in the manner identified on specific invoices, (ii) unless otherwise specifically stated in an Order Confirmation or separate written agreement, Users shall remit payments upon receipt of the relevant invoice from CCC, either by delivery or notification of availability of the invoice via the Marketplace platform, and (iii) if the User does not pay the invoice within 30 days of receipt, the User may incur a service charge of 1.5% per month or the maximum rate allowed by applicable law, whichever is less. While User may exercise the rights in the License immediately upon receiving the Order Confirmation, the License is automatically revoked and is null and void, as if it had never been issued, if CCC does not receive complete payment on a timely basis.

7) **General Limits on Use.** Unless otherwise provided in the Order Confirmation, any grant of rights to User (i) involves only the rights set forth in the Terms and does not include subsequent or additional uses, (ii) is non-exclusive and non-transferable, and (iii) is subject to any and all limitations and restrictions (such as, but not limited to, limitations on duration of use or circulation) included in the Terms. Upon completion of the licensed use as set forth in the Order Confirmation, User shall either secure a new permission for further use of the Work(s) or immediately cease any new use of the Work(s) and shall render inaccessible (such as by deleting or by removing or severing links or other locators) any further copies of the Work. User may only make alterations to the Work if and as expressly set forth in the Order Confirmation. No Work may be used in any way that is unlawful, including without limitation if such use would violate applicable sanctions laws or regulations, would be defamatory, violate the rights of third parties (including such third parties' rights of copyright, privacy, publicity, or other tangible or intangible property), or is otherwise illegal, sexually explicit, or obscene. In addition, User may not conjoin a Work with any other material that may result in damage to the reputation of the Rightsholder. Any unlawful use will render any Licenses hereunder null and void. User agrees to inform CCC if it becomes aware of any infringement of any rights in a Work and to cooperate with any reasonable request of CCC or the Rightsholder in connection therewith.

8) **Third Party Materials.** In the event that the material for which a License is sought includes third party materials (such as photographs, illustrations, graphs, inserts and similar materials) that are identified in such material as having been used by permission (or a similar indicator), User is responsible for identifying, and seeking separate licenses (under this Service, if available, or otherwise) for any of such third party materials; without a separate license, User may not use such third party materials via the License.

9) **Copyright Notice.** Use of proper copyright notice for a Work is required as a condition of any License granted under the Service. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, a proper copyright notice will read substantially as follows: "Used with permission of [Rightsholder's name], from [Work's title, author, volume, edition number and year of copyright]; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc." Such notice must be provided in a reasonably legible font size and must be placed either on a cover page or in another location that any person, upon gaining access to the material which is the subject of a permission, shall see, or in the case of republication Licenses, immediately adjacent to the Work as used (for example, as part of a by-line or footnote) or in the place where substantially all other credits or notices for the new work containing the republished Work are located. Failure to include the required notice results in loss to the Rightsholder and CCC, and the User shall be liable to pay liquidated damages for each such failure equal to twice the use fee specified in the Order Confirmation, in addition to the use fee itself and any other fees and charges specified.

10) **Indemnity.** User hereby indemnifies and agrees to defend the Rightsholder and CCC, and their respective employees and directors, against all claims, liability, damages, costs, and expenses, including legal fees and expenses, arising out of any use of a Work beyond the scope of the rights granted herein and in the Order Confirmation, or any use of a Work which has been altered in any unauthorized way by User, including claims of defamation or infringement of rights of copyright, publicity, privacy, or other tangible or intangible property.

11) **Limitation of Liability.** UNDER NO CIRCUMSTANCES WILL CCC OR THE RIGHTSHOLDER BE LIABLE FOR ANY DIRECT, INDIRECT, CONSEQUENTIAL, OR INCIDENTAL DAMAGES (INCLUDING WITHOUT LIMITATION DAMAGES FOR LOSS OF BUSINESS PROFITS OR INFORMATION, OR FOR BUSINESS INTERRUPTION) ARISING OUT OF THE USE OR INABILITY TO USE A WORK, EVEN IF ONE OR BOTH OF THEM HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. In any event, the total liability of the Rightsholder and CCC (including their respective employees and directors) shall not exceed the total amount actually paid by User for the relevant License. User assumes full liability for the actions and omissions of its principals, employees, agents, affiliates, successors, and assigns.

<https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/fb9d534d-fe79-4975-bd06-fc05e3763fde/97e7669b-12df-4d9e-bb00-9a64a79346ea>

4/9

3) **Effect of Breach.** Any failure by User to pay any amount when due, or any use by User of a Work beyond the scope of the License set forth in the Order Confirmation and/or the Terms, shall be a material breach of such License. Any breach not cured within 10 days of written notice thereof shall result in immediate termination of such License without further notice. Any unauthorized (but licensable) use of a Work that is terminated immediately upon notice thereof may be liquidated by payment of the Rightsholder's ordinary license price therefor; any unauthorized (and unlicensable) use that is not terminated immediately for any reason (including, for example, because materials containing the Work cannot reasonably be recalled) will be subject to all remedies available at law or in equity, but in no event to a payment of less than three times the Rightsholder's ordinary license price for the most closely analogous licensable use plus Rightsholder's and/or CCC's costs and expenses incurred in collecting such payment.

a) *Print Uses of Academic Course Content and Materials (photocopies for academic coursepacks or classroom handouts).* For photocopies for academic coursepacks or classroom handouts the following additional terms apply:

ii) No License granted shall in any way: (i) include any right by User to create a substantively non-identical copy of the Work or to edit or in any other way modify the Work (except by means of deleting material immediately preceding or following the entire portion of the Work copied) (ii) permit "publishing ventures" where any particular anthology would be systematically marketed at multiple institutions.

A) any License granted shall apply to only one class (bearing a unique identifier as assigned by the institution, and thereby including all sections or other subparts of the class) at one institution:

☐ use is limited to no more than the greater of (a) 25% of the text of an issue of a journal or other periodical or (b) two articles from such an issue;

E) In the case of a photocopy permission, no materials may be entered into electronic memory by User except in order to produce an identical copy of a Work before or during the academic term (or analogous period) as to which any particular permission is granted. In the event that User shall choose to retain materials that are the subject of a photocopy permission in electronic memory for purposes of producing identical copies more than one day after such retention (but still within the scope of any permission granted), User must notify CCC of such fact in the applicable permission request and such retention shall constitute one copy actually sold for purposes of calculating permission fees due; and

<https://marketplace.copyright.com/ipc/web/mp/license/fb9d634d-fc79-4975-bd06-fc05e3763fde/97e7669b-f2df-4d9e-8b00-8a64a79346e9>

10/10

30/09/2024, 11:46

marketplace.copyright.com/rs-uk-web/mp/scene/fb8d534d-fe79-4975-bd38-fc05e37635de/97e7669b-f2df-4d9e-7b00-8a64a79346ea

iv) Books and Records; Right to Audit. As to each permission granted under the academic pay-per-use Service, User shall maintain for at least four full calendar years books and records sufficient for CCC to determine the numbers of copies made by User under such permission. CCC and any representatives it may designate shall have the right to audit such books and records at any time during User's ordinary business hours, upon two days' prior notice. If any such audit shall determine that User shall have underpaid for, or underreported, any photocopies sold or by three percent (3%) or more, then User shall bear all the costs of any such audit; otherwise, CCC shall bear the costs of any such audit. Any amount determined by such audit to have been underpaid by User shall immediately be paid to CCC by User, together with interest thereon at the rate of 10% per annum from the date such amount was originally due. The provisions of this paragraph shall survive the termination of this License for any reason.

i) The pay-per-uses subject to this Section 14(b) include:

B) Posting e-reserves, course management systems, e-coursepacks for material consisting of photographs or other still images not embedded in text, which grants not only the authorizations described in Section 14(b)(i)(A) above, but also the following authorization: to include the requested material in course materials for use consistent with Section 14(b)(i)(A) above, including any necessary resizing, reformatting or modification of the resolution of such requested material (provided that such modification does not alter the underlying editorial content or meaning of the requested material, and provided that the resulting modified content is used solely within the scope of, and in a manner consistent with, the particular authorization described in the Order Confirmation and the Terms), but not including any other form of manipulation, alteration or editing of the requested material;

ii) Unless expressly set forth in the relevant Order Confirmation, no License granted shall in any way: (i) include any right by User to create a substantively non-identical copy of the Work or to edit or in any other way modify the Work (except by means of deleting material immediately preceding or following the entire portion of the Work copied or, in the case of Works subject to Sections 14(b)(1)(B) or (C) above, as described in such Sections) (ii) permit "publishing ventures" where any particular course materials would be systematically marketed at multiple institutions.

<https://marketplace.copyright.com/ipc/web/mp/license/fb9d534d-fc79-4975-bd08-bc05e37636de/97e7669b-f2df-4d9e-8b01-8a54a79346e>

1. 1000

30/09/2024, 11:46

marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/fb9d34d-fe79-4975-bd06-fc05e3763fde/97e7669b-f2df-4d9e-bb00-9a64a79346ea

iii) Subject to any further limitations determined in the Rightsholder Terms (and notwithstanding any apparent contradiction in the Order Confirmation arising from data provided by User), any use authorized under the electronic course content pay-per-use service is limited as follows:

- A) any License granted shall apply to only one class (bearing a unique identifier as assigned by the institution, and thereby including all sections or other subparts of the class) at one institution;
- B) use is limited to not more than 25% of the text of a book or of the items in a published collection of essays, poems or articles;
- C) use is limited to not more than the greater of (a) 25% of the text of an issue of a journal or other periodical or (b) two articles from such an issue;
- D) no User may sell or distribute any particular materials, whether photocopied or electronic, at more than one institution of learning;
- E) electronic access to material which is the subject of an electronic-use permission must be limited by means of electronic password, student identification or other control permitting access solely to students and instructors in the class;
- F) User must ensure (through use of an electronic cover page or other appropriate means) that any person, upon gaining electronic access to the material, which is the subject of a permission, shall see:
 - o a proper copyright notice, identifying the Rightsholder in whose name CCC has granted permission,
 - o a statement to the effect that such copy was made pursuant to permission,
 - o a statement identifying the class to which the material applies and notifying the reader that the material has been made available electronically solely for use in the class, and
 - o a statement to the effect that the material may not be further distributed to any person outside the class, whether by copying or by transmission and whether electronically or in paper form, and User must also ensure that such cover page or other means will print out in the event that the person accessing the material chooses to print out the material or any part thereof.
- G) any permission granted shall expire at the end of the class and, absent some other form of authorization, User is thereupon required to delete the applicable material from any electronic storage or to block electronic access to the applicable material.

iv) Uses of separate portions of a Work, even if they are to be included in the same course material or the same university or college class, require separate permissions under the electronic course content pay-per-use Service. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, any grant of rights to User is limited to use completed no later than the end of the academic term (or analogous period) as to which any particular permission is granted.

v) Books and Records; Right to Audit. As to each permission granted under the electronic course content Service, User shall maintain for at least four full calendar years books and records sufficient for CCC to determine the numbers of copies made by User under such permission. CCC and any representatives it may designate shall have the right to audit such books and records at any time during User's ordinary business hours, upon two days' prior notice. If any such audit shall determine that User shall have underpaid for, or underreported, any electronic copies used by three percent (3%) or more, then User shall bear all the costs of any such audit; otherwise, CCC shall bear the costs of any such audit. Any amount determined by such audit to have been underpaid by User shall immediately be paid to CCC by User, together with interest thereon at the rate of 10% per annum from the date such amount was originally due. The provisions of this paragraph shall survive the termination of this license for any reason.

https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/fb9d34d-fe79-4975-bd06-fc05e3763fde/97e7669b-f2df-4d9e-bb00-9a64a79346ea

7/9

30/09/2024, 11:46

marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/fb9d34d-fe79-4975-bd06-fc05e3763fde/97e7669b-f2df-4d9e-bb00-9a64a79346ea

c) **Pay-Per-Use Permissions for Certain Reproductions (Academic photocopies for library reserves and interlibrary loan reporting) (Non-academic internal/external business uses and commercial document delivery).** The License expressly excludes the uses listed in Section (c)(i)-(v) below (which must be subject to separate license from the applicable Rightsholder) for: academic photocopies for library reserves and interlibrary loan reporting; and non-academic internal/external business uses and commercial document delivery.

- i) electronic storage of any reproduction (whether in plain-text, PDF, or any other format) other than on a transitory basis;
- ii) the input of Works or reproductions thereof into any computerized database;
- iii) reproduction of an entire Work (cover-to-cover copying) except where the Work is a single article;
- iv) reproduction for resale to anyone other than a specific customer of User;
- v) republication in any different form. Please obtain authorizations for these uses through other CCC services or directly from the rightsholder.

Any license granted is further limited as set forth in any restrictions included in the Order Confirmation and/or in these Terms.

d) **Electronic Reproductions in Online Environments (Non-Academic-email, intranet, internet and extranet).** For "electronic reproductions", which generally includes e-mail use (including instant messaging or other electronic transmission to a defined group of recipients) or posting on an intranet, extranet or intranet site (including any display or performance incidental thereto), the following additional terms apply:

- i) Unless otherwise set forth in the Order Confirmation, the License is limited to use completed within 30 days for any use on the Internet, 60 days for any use on an intranet or extranet and one year for any other use, all as measured from the "republication date" as identified in the Order Confirmation, if any, and otherwise from the date of the Order Confirmation.
- ii) User may not make or permit any alterations to the Work, unless expressly set forth in the Order Confirmation (after request by User and approval by Rightsholder); provided, however, that a Work consisting of photographs or other still images not embedded in text may, if necessary, be resized, reformatted or have its resolution modified without additional express permission, and a Work consisting of audiovisual content may, if necessary, be "clipped" or reformatted for purposes of time or content management or ease of delivery (provided that any such resizing, reformatting, resolution modification or "clipping" does not alter the underlying editorial content or meaning of the Work used, and that the resulting material is used solely within the scope of, and in a manner consistent with, the particular License described in the Order Confirmation and the Terms.

15) Miscellaneous.

- a) User acknowledges that CCC may, from time to time, make changes or additions to the Service or to the Terms, and that Rightsholder may make changes or additions to the Rightsholder Terms. Such updated Terms will replace the prior terms and conditions in the order workflow and shall be effective as to any subsequent Licenses but shall not apply to Licenses already granted and paid for under a prior set of terms.
- b) Use of User-related information collected through the Service is governed by CCC's privacy policy, available online at www.copyright.com/about/privacy-policy/.
- c) The License is personal to User. Therefore, User may not assign or transfer to any other person (whether a natural person or an organization of any kind) the License or any rights granted thereunder; provided, however, that, where applicable, User may assign such License in its entirety on written notice to CCC in the event of a transfer of all or substantially all of User's rights in any new material which includes the Work(s) licensed under this Service.

https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/fb9d34d-fe79-4975-bd06-fc05e3763fde/97e7669b-f2df-4d9e-bb00-9a64a79346ea

8/9

30/09/2024, 11:46

marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/fb9d534d-fe79-4975-bd05-8c05e3763fde/97e7669b-f2df-4d9e-8b00-9a64a79346ea

d) No amendment or waiver of any Terms is binding unless set forth in writing and signed by the appropriate parties, including, where applicable, the Rightsholder. The Rightsholder and CCC hereby object to any terms contained in any writing prepared by or on behalf of the User or its principals, employees, agents or affiliates and purporting to govern or otherwise relate to the License described in the Order Confirmation, which terms are in any way inconsistent with any Terms set forth in the Order Confirmation, and/or in CCC's standard operating procedures, whether such writing is prepared prior to, simultaneously with or subsequent to the Order Confirmation, and whether such writing appears on a copy of the Order Confirmation or in a separate instrument.

e) The License described in the Order Confirmation shall be governed by and construed under the law of the State of New York, USA, without regard to the principles thereof of conflicts of law. Any case, controversy, suit, action, or proceeding arising out of, in connection with, or related to such License shall be brought, at CCC's sole discretion, in any federal or state court located in the County of New York, State of New York, USA, or in any federal or state court whose geographical jurisdiction covers the location of the Rightsholder set forth in the Order Confirmation. The parties expressly submit to the personal jurisdiction and venue of each such federal or state court.

Last updated October 2022

<https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/fb9d534d-fe79-4975-bd05-8c05e3763fde/97e7669b-f2df-4d9e-8b00-9a64a79346ea>

9/9

ANEXO VI - Dados demográficos dos participantes da pesquisa incluídos no ensaio clínico para avaliação da eficácia da formulação teste

GRUPO DIABÉTICO

Código	Iniciais do nome	Idade	Fototipo	Gênero	Tipo Diabetes (I/II)	Dermatoporose (Sim/Não)
V-005	VAFM	66	II	Feminino	II	Não
V-015	EPG	72	IV	Feminino	I	Não
V-016	MJS	71	III	Feminino	II	Não
V-017	MHS	74	III	Feminino	II	Não
V-018	MLS	73	III	Feminino	II	Sim
V-019	JNM	73	III	Feminino	II	Sim
V-020	CNM	69	III	Feminino	II	Sim
V-022	OSL	79	III	Feminino	II	Não
V-023	MLF	63	V	Feminino	I	Não
V-025	ANB	73	III	Feminino	II	Não
V-026	ZLF	77	III	Feminino	II	Sim
V-027	JFV	66	III	Masculino	I	Não
V-028	MAC	62	III	Feminino	II	Não
V-029	ORG	74	III	Feminino	I	Sim
V-030	NOHJ	61	III	Masculino	I	Não

GRUPO NÃO DIABÉTICO

Código	Iniciais do nome	Idade	Fototipo	Gênero	Dermatoporose (Sim/Não)
V-001	VMN	76	V	Feminino	Não
V-002	CASM	72	III	Feminino	Sim
V-003	JMS	77	II	Feminino	Sim
V-004	CCG	69	II	Feminino	Sim
V-006	MAS	61	III	Feminino	Não
V-007	IAT	66	III	Feminino	Sim
V-008	IDS*	71	III	Feminino	Sim
V-009	NMCP	81	III	Feminino	Sim
V-010	NDB*	70	IV	Feminino	Sim
V-011	SALJ	63	IV	Feminino	Não
V-012	SMBR	72	II	Feminino	Não
V-013	KK	73	IV	Feminino	Não
V-014	ECAF	61	III	Feminino	Não
V-021	MIN	78	III	Feminino	Não
V-024	MAS	68	III	Feminino	Sim